

УДК 615.036-616.921-616.24-002



КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМИ С COVID-19

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева, О.В. Шаталова, Я.В. Левина

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

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Получена 21.02.2022

После рецензирования 15.03.2022

Принята к печати 20.04.2022

Цель. Сравнительный клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов антагонистов интерлейкинов в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. На основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных средств в отделениях, Государственного реестра, предельных отпускных цен и временных методических рекомендаций по лечению COVID-19, проведён ABC-анализ расходования лекарственных средств в инфекционных отделениях Волгоградской области в 2020 и 2021 гг., выполнен анализ минимизации затрат и рассчитан объём потребления генно-инженерных биологических препаратов, антагонистов интерлейкинов (стандартная доза на 1000 пациентов).

Результаты. В инфекционных отделениях Волгоградской области только небольшая доля пациентов с COVID-19 (43,6 стандартных доз на 1000 больных 2020 г. и 137,8 на 1000 больных в 2021 г.) получала генно-инженерные биологические препараты. Тем не менее, расходы на них в изучаемых отделениях в 2020 году превысили 20%, а в 2021 г. – 40% от всех расходов на лекарственные средства. При лёгком течении COVID-19 у пациентов с высоким индексом коморбидности наименьшей стоимостью на курс терапии обладал нетакимаб, а наибольшей стоимостью – левилимаб. При среднетяжёлом течении COVID-19 среди препаратов, закупаемых отделениями, наименьшей стоимостью 1 введения обладал сарилумаб, а среди всех рекомендованных препаратов – анакинра. При тяжёлом и крайне тяжёлом течении, наименьшей стоимостью 1 введения обладали тоцилизумаб и сарилумаб, а среди всех рекомендованных препаратов – анакинра.

Заключение. При равной эффективности на основании имеющихся в настоящий момент данных при среднетяжёлом течении COVID-19 экономически наиболее оправдано применение сарилумаба, а при тяжёлом и крайне тяжёлом течении – тоцилизумаба.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; антагонисты интерлейкинов; COVID-19; ABC-анализ; анализ минимизации затрат

Список сокращений: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ИЛ – интерлейкины; IgG – иммуноглобулин G; МА – моноклональные антитела; ЛС – лекарственные средства; МНН – международное непатентованное название; ЖНВЛС – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства; РФ – Российская Федерация; СД – стандартная доза; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск.

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICS CONSUMPTION BY PATIENTS WITH COVID-19

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, A.V. Ponomareva, O.V. Shatalova, Ya.V. Levina

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

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Received 21 Feb 2022

After peer review 15 March 2022

Accepted 20 Apr 2022

Для цитирования: В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева, О.В. Шаталова, Я.В. Левина. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):198-206. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева, О.В. Шаталова, Я.В. Левина, 2022

For citation: V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, A.V. Ponomareva, O.V. Shatalova, Ya.V. Levina. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):198-206. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206

The aim of the article is a comparative clinical and economic assessment of genetically engineered monoclonal antibodies against interleukins in infectious diseases facilities in Volgograd region, reassigned to treat COVID-19 patients.

Materials and methods. ABC analysis of the drug consumption in infectious disease facilities in Volgograd region in 2020 and 2021, cost-minimization analysis, and volume of consumption (standard dose per 1000 patients) for genetically engineered monoclonal antibodies against interleukins, were performed on the basis of pharmacies dispensing drug reports on infectious diseases facilities, Russian State Register of maximum selling prices, and Russian guidelines for COVID-19 treatment.

Results. Only a small proportion of COVID-19 patients (43.6 standard doses per 1000 patients in 2020 and 137.8 per 1000 patients in 2021) received genetically engineered biologics in infectious disease facilities in Volgograd Region. Nevertheless, in the studied facilities, medical drug expenses on them exceeded from 20% in 2020 to 40% of the total inventory value in 2021. In mild COVID-19 patients with a high comorbidity index, netaquimab was the least expensive drug therapy and levilimab was the most expensive one. For moderate COVID-19, a standart recommended dose of sarilumab was the least expensive among the drugs used in the studied facilities, and anakinra was the least expensive drug among all the recommended GEBs. In severe and extremely severe COVID-19 courses, tocilizumab and sarilumab were less the least expensive among the GEBs used in the infectious disease facilities, and anakinra was the least expensive among all the recommended GEBs.

Conclusion. Accepting a possible equal effectiveness based on the currently available data, sarilumab is the least expensive for moderate COVID-19 and tocilizumab is the least expensive for severe and extremely severe COVID-19.

Keywords: genetically engineered biologics; interleukin antagonists; COVID-19; ABC-analysis; cost-minimization analysis

Abbreviations: GEB(s) – genetically engineered biologics; IL(s) – interleukins; IgG – immunoglobulin G; MA(s) – monoclonal antibodies; INN – international nonproprietary name; VED – vital and essential medicines; RF – Russian Federation; SD – standard dose; CI – confidence interval; RR – relative risk.

ВВЕДЕНИЕ

Зимой и весной 2020 года волна быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности и смертей от инфекции COVID-19 прокатилась по многим странам. На февраль 2022 года летальность при COVID-19 в Российской Федерации составила 2,4%. При этом в Волгоградской области этот показатель достиг 3,7%¹. В настоящее время ресурсы большинства стран мира направлены на борьбу с новой инфекцией. Затраты на лечение данной категории больных, как и эффективность, также представляют интерес для здравоохранения.

В первых версиях рекомендаций Минздрава РФ² по ведению пациентов с COVID-19 основной акцент делался на противовирусную и симптоматическую терапию. Открытие роли гипериммунного ответа или цитокинового шторма, как основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19, послужило поводом для начала применения тоцилизумаба в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. Противовоспалительные средства, широко применяемые в ревматологии, такие как кортикостероиды, ингибиторы янус-киназ, тоцилизумаб и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) стали составлять основу патогенетической терапии новой инфекции в стационарах многих стран мира и в РФ. В 14 версии Временных методических рекомендаций Минздрава РФ³ по лечению новой

коронавирусной инфекции ингибиторы янус-киназ и ГИБП в комбинации с кортикостероидами показаны пациентам, госпитализированным в стационар как с лёгким течением COVID-19 в случаях наличия факторов риска тяжёлого течения, так и при среднетяжёлом и тяжёлом течении. При этом в последних случаях предпочтение отдаётся назначению ГИБП.

В ревматологической практике первый ГИБП инфликсимаб, представляющий собой моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-альфа, был разрешен к клиническому применению в 1998 г. В 2000-х годах при неэффективности инфликсимаба стали применять моноклональные антитела (МА), блокирующие действие интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-17 [1, 2].

ИЛ-6 – это многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, участвующий в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции иммуноглобулинов, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы воспаления в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе играет важную роль в развитии «цитокинового шторма» при новой коронавирусной инфекции COVID-19. ИЛ-1 β индуцирует экспрессию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, стимулирует Т-клеточный иммунитет и усиленную продукцию медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа и других [3, 4].

Первые сообщения об успешном опыте применения тоцилизумаба (МА к рецепторам ИЛ-6) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были опубликованы китайскими исследователями уже вскоре после начала пандемии COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [5, 6]. В дальнейшем эффективность препарата была

¹ Оперативные данные: Коронавирус COVID-19. Официальная информация о коронавирусе в России на портале стопкоронавирус.рф. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://xn--80aefsbagmfbic0a.xn--p1ai/information/>.

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). МЗ РФ; 2020.

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

продемонстрирована в многочисленных наблюдательных исследованиях, которые проводились в разных странах, в том числе в Российской Федерации [7–9].

В настоящее время кроме тоцилизумаба в 14-й версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ⁴ присутствовало также еще 6 противовоспалительных ГИБП, в том числе три российских биоаналога (табл. 1), два из которых прошли регистрацию в разгар пандемии COVID-19. Новая версия российских рекомендаций вышла 22 февраля 2022 года, где в схемы лечения пациентов с COVID-19 не включили нетакимаб⁵.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения ГИБП антагонистов интерлейкинов у пациентов в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения ABC-анализа расходования лекарственных средств (ЛС) использовалась отчетно-учетная документация по выдаче ЛС в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020 и 2021 гг. Все международные непатентованные названия (МНН) ЛС ранжировались по сумме затраченных средств, от большего к меньшему значению, рассчитывались доля каждого ЛС от общей суммы затраченных средств, и определялся кумулятивный процент. Выделяли группы ЛС, на которые было потрачено 80% всех средств (сегмент А), 15% всех средств (сегмент В) и 5% всех средств (сегмент С), определялся процент от объема потребления внутри сегментов для препаратов разных групп. На основании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 14 от 27.12.2021)⁶ рассчитывались рекомендуемые дозы ГИБП в зависимости от степени тяжести COVID-19. Стоимость 1 введения ГИБП или курса терапии рассчитывалась на основании отчетно-учетной документации аптеки по закупке и выдаче ЛС в инфекционные отделения в 2020 и 2021 году, а так же на основании Государственного реестра предельных отпускных цен⁷. В связи с тем, что при лечении COVID-19 изучаемые препараты в большинстве случаев назначаются не ежедневно, а в виде однократного введения, а также с учетом низкой частоты использования в реальной клинической практике данных препаратов, для оценки объема потребления был рассчитан показатель стандартной дозы на 1000 пролеченных

⁴ Там же.

⁵ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). МЗ РФ; 2022.

⁶ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

⁷ Государственный реестр лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

больных. Стандартная доза 1 введения (СД) или курса терапии определялась на основании рекомендуемой однократной или курсовой дозы при легком и среднетяжелом течении COVID-19. Для тоцилизумаба 1 СД составила 320 мг (16 мл концентрата 20 мг/мл), олокизумаба – 64 мг (1 флакон, 160 мг/мл – 0,4 мл), левилимаба – 324 мг (2 шприца 180 мг/мл – 0,9 мл), сарилумаба – 400 мг (2 шприца 175 мг/мл – 1,14 мл) и секукинумаба – 300 мг (2 шприца 150 мг/мл – 1 мл). При пересчете затрат в долларах США (USD) использовался курс 1 рубль – 0,012 USD на 25.02.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2020 году на закупку 117 МНН ЛС в 5 инфекционных отделениях было затрачено около 30 млн. рублей (360000 USD), из них на упреждающую противовоспалительную терапию (кортикостероиды, ингибиторы янус-киназы и ГИБП) – чуть более 8 млн. рублей (96000 USD) (27,0% всех затрат на ЛС), из них на ГИБП было затрачено около 7 млн. руб. (84000 USD) (23,4% всех затрат). В 2021 году в 4 инфекционных отделениях на закупку 129 МНН ЛС было затрачено около 80 млн. рублей (960000 USD), из них чуть более 36 млн. рублей (432000 USD) (45,9% всех затрат на ЛС) на противовоспалительную терапию, включающую 5 ГИБП (32,6 млн. рублей, 391200 USD 41,5% всех затрат на ЛС).

При проведении ABC-анализа затрат на ЛС в 2020 году 51,8% затрат сегмента А занимали антибактериальные ЛС (12494680 руб./149936 USD); 26,5% – ГИБП (6395410 руб./76745 USD); 14,5% антикоагулянты (3494986 руб./41940 USD). В 2021 году 49,2% затрат сегмента А пришлось на ГИБП (31325961 руб./375912 USD); 37,2% затрат – антикоагулянты (23641908 руб./283703 USD); 13,6% – антибактериальные средства (8653352 руб./103840 USD) (табл. 2).

В 2020 году в отделениях согласно методическим рекомендациям закупалось 3 ГИБП из 5 (возможных на конец 2020 года). Было израсходовано 77 флаконов олокизумаба (64 мг, 160 мг/мл – 0,4 мл), 64 концентрата тоцилизумаба (400 мг, 20 мг/мл – 20 мл) и 10 упаковок левилимаба (по 2 шприца по 162 мг, 180 мг/мл – 0,9 мл). В 2021 году закупалось 4 ГИБП из 7 представленных во временных рекомендациях Минздрава РФ и секукинумаб. Было израсходовано 413 флаконов олокизумаба (64 мг, 160 мг/мл – 0,4 мл), 14 концентратов тоцилизумаба (400 мг, 20 мг/мл – 20 мл) и 20 (80 мг, 20 мг/мл – 4 мл), 197 упаковок левилимаба (по 2 шприца по 162 мг, 180 мг/мл – 0,9 мл), 35 упаковок сарилумаба (2 шприца по 200 мг, 175 мг/мл – 1,14 мл) и 10 шприцев секукинумаба (150 мг/мл – 1 мл) (рис. 1).

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ⁸ выбор ГИБП и режима дозирования зависит от степени тяжести COVID-19. При анали-

⁸ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

зе минимизации затрат при лёгком течении COVID-19 у пациентов с высоким индексом коморбидности, наименьшей стоимостью на курс терапии обладал барицитиниб, ингибитор янус-киназ, являющийся альтернативой ГИБП только у данной группы пациентов. Среди ГИБП при лёгком течении наименьшей стоимостью 1 введения обладал нетакимаб, который не применялся в изучаемых инфекционных отделениях. Наибольшей стоимостью при лёгком течении COVID-19 обладал отечественный препарат левилимаб. Введение одной стандартной дозы левилимаба в отделениях Волгоградской области по ценам закупки стоило более 57 тыс. рублей (684 USD), при этом в случае неэффективности пациент мог нуждаться в повторном введении препарата, что удваивает стоимость затрат на ГИБП у данной категории больных (табл. 3).

При среднетяжёлом течении COVID-19 среди препаратов, закупаемых отделениями, наименьшей стоимостью 1 введения обладал сарилумаб, а среди всех рекомендованных ГИБП – анакинра. При тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19 среди препаратов, закупаемых отделениями, наименьшей возможной стоимостью 1 введения обладали тоцилизумаб (наиболее изученный препарат для лечения COVID-19), и сарилумаб. Среди всех рекомендованных ГИБП, также, меньших затрат требует применение анакинры. Стоимость 1 введения канакинумаба при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19, согласно предельным отпускным ценам Государственного реестра ЛС (Реестр ЖНВЛС 2022 г.), превышает 1 млн. рублей (12000 USD), что не позволяет включить указанный препарат в план закупок инфекционных отделений ввиду крайне высокой стоимости.

Таблица 1 – Противовоспалительные ГИБП, рекомендуемые для лечения COVID-19

МНН	Первая регистрация в мире ⁹ / регистрация в РФ	Тип моноклональных антител	Мишень	Временные методические рекомендации Минздрава РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)											
				Версия 5 08.04.20	Версия 6 28.04.20	Версия 7 03.06.20	Версия 8 03.09.20	Версия 9 26.10.20	Версия 10 08.02.21	Версия 11 07.05.21	Версия 12 21.09.21	Версия 13 13.10.21	Версия 14 27.12.21	Версия 15 22.02.22	
Тоцилизумаб	2003/2009	Гуманизированные IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Сарилумаб	2017/2018	Человеческие IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Олокизумаб	нет/2020	Гуманизированные IgG4/каппа	Циркулирующий ИЛ-6			+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Канакинумаб	2009/2012	Человеческие IgG1/каппа	ИЛ-1β (индуцирует продукцию ИЛ-6)			+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Левилимаб	нет/2020	Человеческие IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6					+	+	+	+	+	+	+	
Нетакимаб	нет/2019	Гуманизированные	ИЛ-17А						+	+	+	+	+	нет	
Анакинра	2001/2021	Рекомбинантная версия белка-антагониста	Рецептор ИЛ-1α и ИЛ-1β								+	+	+	+	
Секукинумаб	2015/2016	Человеческие IgG1	ИЛ-17А	отсутствует во временных методических рекомендациях РФ											

⁹ База данных DrugBank – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/>.

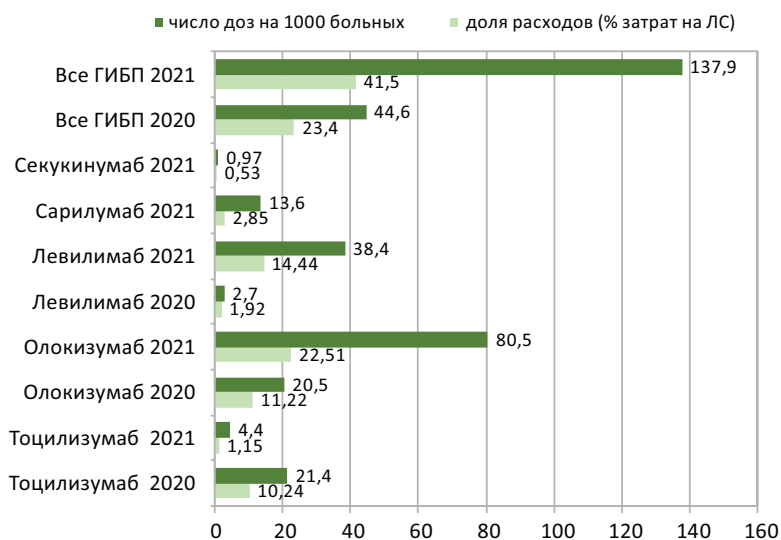


Рисунок 1 – Потребление ГИБП в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19 (2020 и 2021 гг.)

Таблица 2 – Структура расходов на ЛС в инфекционных отделениях Волгоградской области в 2020–2021 гг.

2020 год 5 инфекционных отделений 3750 больных (45315 койко-дней)				2021 год 4 инфекционных отделения 5130 больных (58439 койко-дней)			
МНН	руб.	USD	% в сегменте	МНН	руб.	USD	% в сегменте
Сегмент А 24089776 руб./289077 USD				Сегмент А 63621220,88 руб./763455 USD			
меропенем	4059700	48716	16,85%	олокизумаб	17717700	212612	27,85%
олокизумаб	3343260	40119	13,88%	левилимаб	11364764	136377	17,86%
тоцилизумаб	3052150	36626	12,67%	гепарин натрия	9955524	119466	15,65%
цефоперазон сульбактам	3049501	36594	12,66%	надропарин кальция	6949819	83398	10,92%
левофлоксацин	2540382	30485	10,55%	эноксапарин	6736565	80839	10,59%
гепарин натрия	2538824	30466	10,54%	меропенем	3600000	43200	5,66%
линезолид	1592352	19108	6,61%	левофлоксацин	3433352	41200	5,40%
цефтриаксон	1252745	15033	5,20%	сарилумаб	2243497	26922	3,53%
натрия хлорид	1010270	12123	4,19%				
эноксапарин	956162	11474	3,97%	цефоперазон сульбактам	1620000	19440	2,55%
дексаметазон	694431	8333	2,88%				
Сегмент В 4327479,67 руб./51930 USD				Сегмент В 11199427,98 руб./134393 USD			
интерферон бета-1в	618984	7428	14,30%	дексаметазон	1542966	18516	13,78%
фавипиравир	581350	6976	13,43%	натрия хлорид	1318901	15827	11,78%
левилимаб	571664	6860	13,21%	барицитиниб	1122851	13474	10,03%
азитромицин	527163	6326	12,18%	цефтриаксон	1121652	13460	10,02%
лопинавир ритонавир	345789	4149	7,99%	тоцилизумаб	901725	10821	8,05%
пропофол	292905	3515	6,77%	ремдесивир	895400	10745	8,00%
барицитиниб	243296	2920	5,62%	сурфактант	696160	8354	6,22%
амоксциллин клавуланат	177126	2126	4,09%	фавипиравир	672546	8071	6,01%
омепразол	163793	1966	3,78%	омепразол	669779	8037	5,98%
клопидогрел	163269	1959	3,77%	азитромицин	500324	6004	4,47%
умифеновир	139440	1673	3,22%	пропофол	492577	5911	4,40%
метилпреднизолон	133102	1597	3,08%	преднизолон	434442	5213	3,88%
ванкомицин	129092	1549	2,98%	секукинумаб	419400	5033	3,74%
инсулин	128818	1546	2,98%				
амброксол	111689	1340	2,58%	метилпреднизолон	410706	4928	3,67%
Сегмент С 1383459,64 руб./16602 USD 91 МНН				Сегмент С 3893959,03 руб./46728 USD 106 МНН			

Таблица 3 – Анализ минимизации затрат на ГИБП в зависимости от степени тяжести COVID-19

МНН	Форма выпуска	Рекомендуемая доза	При недостаточном эффекте повторная доза	Стоимость 1 введения или 1 курса (7 или 14 дней)			
				Закупка в инфекционных отделениях		Реестр ЖНВЛС ¹⁰ 2022 г.	
				руб.	USD	руб.	USD
Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности)							
Нетакимаб*	Шприц 60 мг/1 мл	2 шприца				18181.82	218
Левелимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл – 0,9 мл)	2 шприца	через 24 часа	57166.38 (2020 г.) 57689.16 (2021 г.)	686 692	47531.10	570
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл, 0,4 мл)	1 флакон	через 24 часа	43418.96 (2020 г.) 42900 (2021 г.)	521 515	39000.00	468
Барицитиниб	Таблетки 4 мг (упаковки 14, 28, 56 таб.)	4 мг 1 р/сут в течение 7–14 дней		12164.8–24329,6 (2020 г.) 12204.9–24409,8 (2021 г.)	146–292 146–293	10064.6– 20129.20	121–242
Тофацитиниб	Таблетки 5 и 10 мг (упаковка 56 таб.)	10 мг 2 р/сут в течение 7–14 дней				20129.46 – 40258.92	242–483
Среднетяжелое течение							
Левелимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл – 0,9 мл)	2 шприца	через 24 часа	57166.38 (2020 г.) 57689.16 (2021 г.)	686 692	47531.10	570
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл – 0,4 мл)	1–2 флакона	через 12 ч	43418.96–86937.92 (2020 г.) 42900–85800 (2021 г.)	521–1043 515–1030	39000.00 – 78000.00	468–936
Тоцилизумаб	Шприц 162 мг/0,9 мл (4 шт.)	4 мг/кг при весе 80 кг				26526.75	318
	Концентрат 20 мг/мл, 2 мл			38151.88 (2020 г.) 39298.56 (2021 г.)	458	28139.984	338
	Концентрат 20 мг/мл, 4 мл			42800 (2021 г.)	472–514	29291.08	351
	Концентрат 20 мг/мл, 10 мл	16 мл				29291.088	351
Сарилумаб	Шприц 200 мг (175 мг/мл – 1.14 мл)	1 шприц	через 12 ч	32049.96 (2021 г.)	385	26493.16	318
Анакинра	Шприц 100 мг (150 мг/мл – 0.67 мл)	100 мг/сут подкожно 7 дней				14867.42	178
Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС)							
Тоцилизумаб	Шприц 162 мг/0,9 мл (4 шт.)	4–8 мг/кг при весе 80 кг	через 12 ч			26526.75– 53053.5	318–637
	Концентрат 20 мг/мл, 20 мл			38151.88–76303.75 (2020 г.) 39298.56–78597.12 (2021 г.)	458–916 472–943	28139.984 – 56279,968	338–675
	Концентрат 20 мг/мл, 4 мл			42800–85600 (2021 г.)	514–1027	29291.08 – 58582,16	351–703
	Концентрат 20 мг/мл, 10 мл					29291.088 – 58582,176	351–703
Сарилумаб	Шприц 200 мг (175 мг/мл – 1.14 мл)	2 шприца	через 12 ч	64 099.92 (2021 г.)	769	52 986.32	636
Канакинумаб	Флакон 150 мг/мл – 1 мл	4–8 мг/кг при весе около 80 кг				1061845.34– 2123690.68	12742– 25484
Анакинра	Шприц 100 мг (150 мг/мл – 0.67 мл)	200–400 мг/сут подкожно 7 дней				29734.84– 59469.68	357–714
Левелимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл – 0,9 мл)	4 шприца	Через 12 ч	114332.76 (2020 г.) 115378.32 (2021 г.)	1372 1385	95062.2	1141
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл – 0,4 мл)	4 флакона		173875.84 (2020 г.) 171600 (2021 г.)	2087 2059	156000	1872
Вне рекомендаций							
Секукинумаб	Шприц 150 мг (150 мг/мл – 1 мл)	2 шприца**		83880 (2021 г.)	1007	69097.32	829

Примечание: * – отсутствует в 15-й версии временных методических рекомендаций; ** – доза, применяемая при тяжёлом течении COVID-19 в исследовании Hasan M.J. и соавт. [10].

¹⁰ Государственный реестр предельных отпускных цен. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gpls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГИБП в настоящее время достаточно широко применяются для лечения различных заболеваний, связанных с иммунным воспалением как в ревматологии, так и в гастроэнтерологии, дерматологии, пульмонологии. Терапия ГИБП пациентов ревматологического профиля, пациентов с тяжелыми формами псориаза, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, бронхиальной астмой благоприятно влияет на прогноз заболевания, приводит к улучшению качества жизни и достижению стойкой ремиссии [11–16]. В обычной практике ГИБП используют в качестве препаратов второй линии в случае неэффективности или плохой переносимости стандартных базисных противовоспалительных препаратов. Основным препятствием к назначению ГИБП является их высокая стоимость, которая приводит к увеличению затрат на лечение и экономического бремени для системы здравоохранения. Тем не менее, в РФ на федеральном уровне разработана модель клинико-статистических групп, которая позволяет обеспечивать пациентов, требующих назначения ГИБП за счет средств системы ОМС [17].

Применение противовоспалительных ГИБП у пациентов с COVID-19 в текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 проводится в режиме «off-label» и базируется на международных рекомендациях¹¹ и согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме «off-label»¹². В реальной клинической практике только небольшая доля пациентов с COVID-19 (менее 4,2% в 2020 г. и менее 13,8% в 2021 г.) в изучаемых отделениях получали ГИБП. Тем не менее, расходы на данные препараты в 2020 году превысили 20%, а в 2021 г. – 40% от всех расходов на ЛС в системе ОМС в изучаемых отделениях.

В большинстве случаев поводом для применения ГИБП у пациентов с COVID-19 являлась лихорадка, не купирующаяся на фоне применения системных кортикостероидов (при наличии препарата в отделении), соответствующих изменений со стороны маркеров воспаления и отсутствии противопоказаний.

За прошедшие неполные два года пандемии появляется всё больше публикаций, позволяющих оценить роль отдельных препаратов, в том числе и среди ГИБП. В начале обсервационные исследования выявили связь повышенного уровня ИЛ-6 при тяжёлом течении COVID-19 со смертностью пациентов [18–20]. Ряд последующих неконтролируемых клинических исследований показали уменьшение степени тяжести заболевания и снижения маркеров воспаления после введения тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6) [6, 21, 22]. Два крупнейших исследования, RECOVERY и REMAP-CAP, продемонстрировали значимое снижение смертности на фоне применения МА к рецептору ИЛ-6 [8, 23].

Исследование RECOVERY [8] включало госпитализированных пациентов с COVID-19, которые нуждались в кислородной поддержке и имели уровень С-реактивного белка ≥ 75 мг/л. Смертность в течение 28-ми дней в группе тоцилизумаба составила 31% (621/2022) и 35% (729/2094) в группе стандартной терапии (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,94; $p=0,028$). Однако данная тенденция наблюдалась только у пациентов, получающих тоцилизумаб в комбинации с дексаметазоном. В исследовании REMAP-CAP [23] принимало участие 2274 пациента с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке (высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная или инвазивная вентиляция лёгких) на момент включения в исследование. Из них 972 получили 1–2 дозы тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6), 485 – сарилумаб (МА к рецептору ИЛ-6), 378 – анакинру (МА к рецептору ИЛ-1) и еще 418 были включены в контрольную группу. Показатели выживаемости в стационаре составили 66,4% для тоцилизумаба; 67,3% для сарилумаба; 60,3% для анакинры и 63,1% в контрольной группе. По сравнению с контролем, средние скорректированные коэффициенты шансов на выживаемость в стационаре составили 1,42 (95%, ДИ 1,05–1,93) для тоцилизумаба, 1,51 (95% ДИ 1,06, 2,20) для сарилумаба и 0,97 (95% ДИ 0,66, 1,40) для анакинры. Таким образом тоцилизумаб и сарилумаб показали сопоставимый эффект по снижению смертности пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке, в то время как анакинра не продемонстрировала положительного влияния на течение COVID-19.

В РФ было проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное сравнительное исследование двух отечественных препаратов и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 тяжелого течения [24]. В исследование были включены 200 пациентов с однократным введением тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6), 100 пациентов, получивших левилимаб (МА к рецептору ИЛ-6) и 100 – олокизумаб (МА к ИЛ-6). При сравнительном анализе клинических исходов в группах было выявлено статистически незначимое увеличение риска развития сепсиса и наступления летального исхода в группе левилимаба по сравнению с группами тоцилизумаба и олокизумаба.

В исследовании Hasan M.J. и соавт. [10] сравнивалась эффективность добавления секукинумаба в количестве 300 мг (МА к ИЛ-17А) к барицитинибу при тяжёлом течении COVID-19 у 17 пациентов по сравнению с контрольной группой, получавшей только барицитиниб. В группе секукинумаб+барицитиниб было выявлено статистически значимое снижение потребности в инвазивной вентиляции лёгких, меньшая продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и меньший 30-дневный показатель смертности при большем риске вторичных инфекций по сравнению с группой барицитиниба.

Павлов Р.Е. и соавт. [25] описали опыт применения нетакимаба на фоне применения кортикостероидов в амбулаторных условиях. Нетакимаб (МА к ИЛ-17А), отечественный препарат, биоаналог секукинумаба, применяется для лечения тяжёлых форм псориаза. Авторами проведен ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, которые получали нетакимаб (первое вве-

¹¹ COVID-19: клинические рекомендации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ersnet.org/covid-19/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory/>.

¹² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

дение в дозе 60–120 мг подкожно и, при наличии показаний, второе введение в дозе 60 мг) плюс бетаметазон дипропионат/бетаметазон фосфат в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки от начала заболевания. Повторное введение нетакимаба производилось у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Одновременное применение нетакимаба и кортикостероидов приводило к компенсации гипертермии и/или увеличению сатурации кислорода через 2,5 суток после первого введения, снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным компьютерной томографии легких. Ни в одном из случаев не потребовалось госпитализации в стационар, усиления респираторной поддержки или смены антибактериальной терапии.

Таким образом, на основании имеющихся данных можно сделать вывод о том, что тоцилизумаб, сарилумаб и, вероятно, олокизумаб обладают сопоставимой эффективностью у пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке. Эффек-

тивность применения нетакимада и секукинумаба, а также левилимаба требует дальнейшего изучения. Полученные данные о применении анакинры свидетельствуют в пользу отсутствия эффекта от этого препарата. Крайне высокая стоимость канакинумаба ставит вопрос об отсутствии целесообразности изучения эффективности данного препарата у больных с COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях равной эффективности, на основании имеющихся в настоящий момент данных при среднетяжелом течении COVID-19, экономически наиболее оправдано применение сарилумаба, а при тяжелом и крайне тяжелом течении – тоцилизумаба. Среди отечественных препаратов применение олокизумаба, по сравнению с левилимабом, требует меньших затрат, при возможно более высокой эффективности и безопасности. Однако эффективность и безопасность применения противовоспалительных ГИБП у пациентов с COVID-19, в том числе при легком течении, требует дальнейшего изучения.

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 – сбор материала, обработка данных, написание статьи и окончательное утверждение статьи; А.Ю. Пономарева – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования и окончательное утверждение статьи; О.В. Шаталова – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования и окончательное утверждение статьи; Я.В. Левина – редактирование статьи, обработка данных и окончательное утверждение статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Melshimer R., Geldhof A., Apaolaza I., Schaible T. Remicade® (Infliximab): 20 years of contributions to science and medicine // *Biologics*. – 2019. – Vol. 13. – P. 139–178. DOI: 10.2147/BTT.S207246.
- Choy E.H., Isenberg D.A., Garrod T., Farrow S., Ioannou Y., Bird H., Cheung N., Williams B., Hazleman B., Price R., Yoshizaki K., Nishimoto N., Kishimoto T., Panayi G.S. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, No.12. – P. 3143–3150. DOI: 10.1002/art.10623.
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54, № 1. – С. 60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
- Mihara M., Hashizume M., Yoshida H., Suzuki M., Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2012. – Vol. 122, No. 4. – P. 143–159. DOI: 10.1042/CS20110340.
- Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, No.7. – P. 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
- Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2020. – Vol. 117, No.2. – P. 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
- Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P., Mutovana Z.Yu., Poteshkina N.G., Samsonova I.V., Kruglova T.S., Chernov A.A., Karaulov A.V., Lederman M.M. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia // *Pathog. Immun.* – 2020. – Vol. 5, No.1. – P. 327–341. DOI:10.20411/pai.v5i1.392.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, No.10285. – P. 1637–1645. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0.
- Моисеев С.В., Авдеев Е.А. Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т., Буланов Н.М., Зыкова А.С., Акулкина Л.А., Смирнова И.Г., Фомин В.В. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОПИТ: ретроспективное когортное исследование // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т. 29, №4. – С. 17–25 DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25.
- Hasan M.J., Rabbani R., Anam A.M., Huq S.M.R. Secukinumab in severe COVID-19 pneumonia: Does it have a clinical impact? // *J. Infect.* – 2021. – Vol. 83, No.1. – P. 11–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.011.
- Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A.L., Haraoui B., Rischmueller M., Khan N., Zhang Y., Martin N., Xavier R.M. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, No.16. – P. 1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.

12. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77, No.17. – P. 1865–1879. DOI: 10.1007/s40265-017-0829-7.
13. Van den Bosch F., Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis // *Lancet*. – 2018. – Vol.91, No.10136. – P. 2285–2294. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8.
14. D'Amico F., Parigi T.L., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2020. – Vol. 19, No.7. – P. 807–816. DOI: 10.1080/14740338.2020.1773430.
15. Honap S., Cunningham G., Tamilarasan A.G., Irving P.M. Positioning biologics and new therapies in the management of inflammatory bowel disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 35, No.4. – P. 296–301. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000546.
16. McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of Biologics in Asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 199, No.4. – P. 433–445. DOI: 10.1164/rccm.201810-1944Cl.
17. Сура М.В., Игнатова Т.Н., Руднева Н.С., Суханова Ю.Н., Ульянова Н. Г., Худяев А.С., Шелякин В.А., Щербак Д.В. Региональная адаптация федеральной модели оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам на примере случаев госпитализации пациентов, требующих назначения генно-инженерных биологических препаратов // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 44–52. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.044-052.
18. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B., Lavin Y., Swartz T.H., Madduri D., Stock A., Marron T.U., Xie H., Patel M., Tuballes K., Van Oekelen O., Rahman A., Kovatch P., Aberg J.A., Schadt E., Jagannath S., Mazumdar M., Charney A.W., Firpo-Betancourt A., Mendu D.R., Jhang J., Reich D., Sigel K., Cordon-Cardo C., Feldmann M., Parekh S., Merad M., Gnjatic S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, No.10. – P. 1636–1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
19. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M., Ni Choileáin O., Clarke J., O'Connor E., Hogan G., Ryan D., Sulaiman I., Gunaratnam C., Branagan P., O'Brien M.E., Morgan R.K., Costello R.W., Hurley K., Walsh S., de Barra E., McNally C., McConkey S., Boland F., Galvin S., Kiernan F., O'Rourke J., Dwyer R., Power M., Geoghegan P., Larkin C., O'Leary R.A., Freeman J., Gaffney A., Marsh B., Curley G.F., McElvaney N.G. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, No.6. – P. 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC.
20. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, No.5. – P. 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
21. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F., Franceschini F., Airò P., Bazzani C., Beindorf E.A., Berlendis M., Bezzi M., Bossini N., Castellano M., Cattaneo S., Cavazzana I., Contessi G.B., Crippa M., Delbarba A., De Peri E., Faletti A., Filippini M., Filippini M., Frassi M., Gaggiotti M., Gorla R., Lanspa M., Lorenzotti S., Marino R., Maroldi R., Metra M., Matteelli A., Modina D., Muioli G., Montani G., Muiasan M.L., Odolini S., Peli E., Pesenti S., Pezzoli M.C., Pirola I., Pozzi A., Proto A., Rasulo F.A., Renisi G., Ricci C., Rizzoni D., Romanelli G., Rossi M., Salvetti M., Scolari F., Signorini L., Taglietti M., Tomasoni G., Tomasoni L.R., Turla F., Valsecchi A., Zani D., Zuccalà F., Zunica F., Focà E., Andreoli L., Latronico N. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol.19, No.7. – Art. No.102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
22. Ramiro S., Mostard R.L.M., Magro-Checa C., van Dongen C.M.P., Dormans T., Buijs J., Gronenschild M., de Kruijff M.D., van Haren E.H.J., van Kraaij T., Leers M.P.G., Peeters R., Wong D.R., Landewé R.B.M. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, No.9. – P. 1143–1151. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
23. Angus D.C., Berry S., Lewis R.J., Al-Beidh F., Arabi Y., van Bentum-Puijk W., Bhimani Z., Bonten M., Broglio K., Brunkhorst F., Cheng A.C., Chiche J.D., De Jong M., Detry M., Goossens H., Gordon A., Green C., Higgins A.M., Hullege S.J., Kruger P., Lamontagne F., Litton E., Marshall J., McGlothlin A., McGuinness S., Mouncey P., Murthy S., Nichol A., O'Neill G.K., Parke R., Parker J., Rohde G., Rowan K., Turner A., Young P., Derde L., McArthur C., Webb S.A. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. Rationale and Design // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. – Vol. 17, No.7. – P. 879–891. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD.
24. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2021. – № 1. – С. 69–76. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76.
25. Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., Климова М.С. Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях // *Клиническая медицина*. – 2020. – Т. 98, №6. – С. 449–455. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455.

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

Пономарева Анжелика Викторовна – доктор

медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8237-8335. E-mail: angelvr@yandex.ru

Шаталова Ольга Викторовна доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov_med@mail.ru

Левина Яна Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2019-2444. E-mail: yanalevin@mail.ru