

Стратегии противовирусного лечения COVID-19 и постковидного синдрома: нарративный обзор доказательной базы и фармакоэкономических аспектов

С.А. Зыкина¹, А.К. Турижанова², И.Р. Салпагаров², Д.А. Полякова³, А.А. Темиев², К. Гойал⁴, К.Р. Нигматуллина⁴, Ф.И. Колесова⁴, А.Д. Чотчаева⁵, А.Р. Пермякова², Д.Д. Богатинова⁴, С.Р. Абдуллаева², К.С. Кобцева⁶

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск 426034, Российская Федерация)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Москва 117513, Российская Федерация)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург 191015, Российская Федерация)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация)

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Литовская ул., д. 2, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация)

⁶ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 25 Невского района» (пр-т Солидарности, д. 1, к. 1, лит. А, Санкт-Петербург 193312, Российская Федерация)

Для контактов: София Андреевна Зыкина, e-mail: sofi.najdenova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Постковидный синдром (ПКС) характеризуется выраженной клинической неоднородностью и сопровождается снижением качества жизни, трудоспособности и функционального статуса пациентов. Отсутствие утвержденных этиотропных схем лечения обуславливает необходимость четко разграничивать раннюю противовирусную терапию острого COVID-19, потенциально способную предотвращать неблагоприятные отдаленные исходы, а также применение противовирусных препаратов при уже сформированном ПКС.

Цель: систематизировать клинические, фармакологические, технологические и фармакоэкономические предпосылки применения современных противовирусных стратегий при COVID-19 и ПКС.

Материал и методы. Выполнен нарративный обзор с учетом критериев шкалы SANRA и принципов представления экономических оценок CHEERS 2022. Поиск публикаций проведен с помощью электронных библиографических ресурсов PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SpringerLink, Google Scholar, eLibrary и КиберЛенинка. Проанализированы рандомизированные и наблюдательные клинические исследования, систематические обзоры, фармакоэкономические оценки и публикации, посвященные противовирусным препаратам, биологическим средствам и перспективным технологиям доставки.

Результаты. Наиболее обоснованным сценарием является раннее назначение противовирусной терапии пациентам с высоким риском прогрессирования острого COVID-19. Комбинация «нирматрелвир + ритонавир» обладает наиболее выраженной доказательной базой в отношении снижения частоты госпитализаций и уровня смертности, между тем возможное влияние на риск ПКС окончательно не установлено. Применение ремдесивира ограничивается внутривенным введением и связанными с

ним организационными затратами, молнупиравир преимущественно рассматривается как альтернативный вариант. Экономическая ценность моноклональных антител зависит от чувствительности циркулирующих вариантов SARS-CoV-2. В исследовании STOP-PASC 15-дневный курс терапии комбинированным препаратом «нирматрелвир + ритонавир» не обеспечивал значимого улучшения симптомов у пациентов с уже сформированным ПКС. Малые интерферирующие РНК, наноформуляции, пролекарства и интраназальные системы доставки имеют преимущественно доклиническое или раннее клиническое обоснование. При фармакоэкономической оценке необходимо отдельно учитывать профилактику ПКС и лечение сформированного синдрома, а также фенотип заболевания, качество жизни, трудоспособность и потребность в реабилитации.

Заключение. Рутинное назначение противовирусных препаратов при сформированном ПКС в настоящее время не подтверждено достаточными доказательствами. Их дальнейшее изучение целесообразно в группах с признаками вирусной или антигенной персистенции. Ранняя терапия острого COVID-19 у пациентов из группы высокого риска может быть обоснованна, но ее влияние на профилактику ПКС требует дальнейшего подтверждения и более углубленного исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

COVID-19, постковидный синдром, противовирусные препараты, нирматрелвир, ритонавир, ремдесивир, молнупиравир, фармакоэкономика

Для цитирования

Зыкина С.А., Турижанова А.К., Салпагаров И.Р., Полякова Д.А., Темиев А.А., Гойал К., Нигматуллина К.Р., Колесова Ф.И., Чотчаева А.Д., Пермязова А.Р., Богатинова Д.Д., Абдуллаева С.Р., Кобцева К.С. Стратегии противовирусного лечения COVID-19 и постковидного синдрома: нарративный обзор доказательной базы и фармакоэкономических аспектов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2026; [принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.383>.

Strategies for antiviral treatment of COVID-19 and post-COVID syndrome: a narrative review of evidence-based approaches and pharmacoeconomic considerations

S.A. Zykina¹, A.K. Turizhanova², I.R. Salpagarov², D.A. Polyakova³, A.A. Temiev², K. Goyal⁴, K.R. Nigmatullina⁴, F.I. Kolesova⁴, A.D. Chotchaeva⁵, A.R. Permyakova², D.D. Bogatinova⁴, C.R. Abdullaeva², K.S. Kobtseva⁶

¹ *Izhevsk State Medical University (281 Kommunarov Str., Izhevsk 426034, Russian Federation)*

² *Pirogov Russian National Research Medical University (1 bldg 6 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russian Federation)*

³ *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russian Federation)*

⁴ *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russian Federation)*

⁵ *Saint Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russian Federation)*

⁶ *City Polyclinic No. 25 of the Nevsky District (1 corp. 1, lit. A Solidarnosti Ave, Saint Petersburg 193312, Russian Federation)*

Corresponding author: Sofia A. Zykina, e-mail: sofi.najdenova@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Post-COVID syndrome (PCS) presents with significant clinical heterogeneity and is associated with reduced quality of life, impaired status, and diminished work capacity. As no causal therapy for PCS has been approved, it is essential to distinguish the role of early antiviral treatment during acute COVID-19 (which may mitigate the risk of long-term sequelae) from the use of antiviral agents in patients with established PCS.

Objective: To review the clinical, pharmacological, technological, and pharmacoeconomic factors underlying the use of contemporary antiviral strategies for COVID-19 and PCS.

Material and methods. A narrative review was conducted in accordance with the SANRA scale criteria and the CHEERS 2022 statement for reporting economic evaluations. The literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SpringerLink, Google Scholar, eLibrary, and CyberLeninka. Eligible publications included randomized and observational clinical trials, systematic reviews, pharmacoeconomic evaluations, and research on antiviral agents, biological therapeutics, and emerging drug delivery technologies.

Results. Strong evidence supports early initiation of antiviral therapy in high-risk patients during acute COVID-19. Nirmatrelvir/ritonavir demonstrates the greatest clinical benefit in

reducing hospitalization and mortality rates, although its effect on PCS risk remains uncertain. Remdesivir use is limited by its intravenous administration and the associated healthcare resource utilization, while molnupiravir is generally considered alternative. The economic value of monoclonal antibodies depends on the susceptibility of circulating SARS-CoV-2 variants. In the STOP-PASC trial, a 15-day course of nirmatrelvir/ritonavir showed no meaningful improvement in symptoms among patients with established PCS. Small interfering RNAs, nanoformulations, prodrugs, and intranasal delivery systems are supported primarily by preclinical or early-phase clinical data. Pharmacoeconomic assessments should distinguish between preventing PCS and treating established PCS, while accounting for disease phenotype, quality of life, work capacity, and rehabilitation needs.

Conclusion. Routine use of antiviral agents in established PCS is not supported by current evidence. Further investigation may be warranted in subgroups with indications of viral or antigenic persistence. Early antiviral therapy for acute COVID-19 in high-risk patients remains justified, although its potential to prevent PCS requires further evaluation.

KEYWORDS

COVID-19, post-COVID syndrome, antiviral agents, nirmatrelvir, ritonavir, remdesivir, molnupiravir, pharmacoeconomics

For citation

Zykina S.A., Turizhanova A.K., Salpagarov I.R., Polyakova D.A., Temiev A.A., Goyal K., Nigmatullina K.R., Kolesova F.I., Chotchaeva A.D., Permyakova A.R., Bogatinova D.D., Abdullaeva C.R., Kobtseva K.S. Strategies for antiviral treatment of COVID-19 and post-COVID syndrome: a narrative review of evidence-based approaches and pharmacoeconomic considerations. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2026; [accepted manuscript] (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.383>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about the subject?
Постковидный синдром (ПКС) клинически неоднороден: включает усталость, одышку, когнитивные нарушения, дисавтономию и органоспецифические осложнения, что затрудняет оценку затрат	Post-COVID syndrome (PCS) is clinically heterogeneous and includes fatigue, dyspnea, cognitive impairment, dysautonomia and organ-specific sequelae, which complicate assessment of health-care costs
Ранние противовирусные препараты при остром COVID-19 могут снижать тяжелые исходы у пациентов высокого риска, но эффект зависит от сроков, риска и взаимодействий	Early antiviral therapy for acute COVID-19 may reduce adverse outcomes in high-risk patients; however, its effectiveness depends on timing, baseline risk and drug interactions
Рутинное назначение противовирусной терапии при уже сформированном ПКС пока не имеет достаточной доказательной базы	Routine antiviral therapy for established PCS remains insufficiently supported by clinical evidence
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Обзор разграничивает два экономических сценария: профилактику ПКС ранним лечением острой инфекции и терапию уже сформированного синдрома	The review evaluates two distinct economic scenarios: prevention of PCS through early acute-phase treatment versus the management of established PCS
Наиболее обоснована стратегия раннего применения препарата «нирматрелвира + ритонавир» у пациентов высокого риска; ремдесивир, молнупиравир и антитела требуют контекстной оценки	Nirmatrelvir/ritonavir appears most clinically and economically justified for early high-risk patients, while remdesivir, molnupiravir and monoclonal antibodies require context-specific evaluation
siRNA, наноформуляции, пролекарства и интраназальная доставка перспективны, но пока клинически не доказаны при ПКС	Although siRNA, nanoformulations, prodrugs and intranasal delivery systems are promising, they are not yet clinically validated for PCS treatment
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?
В практике следует отдавать приоритет раннему противовирусному лечению острого COVID-19 у пациентов высокого риска, а не рутинной терапии сформированного ПКС	Clinical practice should prioritize early antiviral intervention during acute COVID-19 in high-risk patients over standard management of established PCS
Фармакоэкономические модели должны учитывать фенотип, биомаркеры вирусной персистенции, качество жизни, трудоспособность, потребность в реабилитации и повторные обращения	Pharmacoeconomic models should involve disease phenotype, viral persistence biomarkers, quality of life, work capacity, rehabilitation needs, and follow-up consultations

<p>Будущие исследования должны использовать биомаркеры для выделения подгрупп, у которых противовирусные стратегии могут принести клиническую и экономическую пользу</p>	<p>Future trials should utilize biomarker-enriched designs to identify patient subgroups where antiviral strategies may provide clinical and economic benefit</p>
--	---

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Постковидный синдром (ПКС) остается одной из наиболее трудных клинико-экономических проблем современной медицины. Его значение определяется не только распространенностью длительных симптомов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, но и выраженной клинической неоднородностью: у разных пациентов могут преобладать слабость, одышка, постнагрузочное ухудшение, когнитивные нарушения, дисавтономия, нарушения сна, миалгии, тревожно-депрессивные симптомы или последствия органного повреждения после тяжелого острого COVID-19 [1–3]. Такая неоднородность влияет на структуру затрат, поскольку различные клинические фенотипы требуют разных диагностических маршрутов, специалистов, сроков наблюдения и объема реабилитации [1, 2].

Постковидное состояние характеризуется широким спектром стойких симптомов и отсроченных осложнений со стороны легких, сердечно-сосудистой системы, почек, системы гемостаза, нервной и эндокринной систем. При этом ведение пациентов часто не завершается выпиской из стационара и требует междисциплинарной амбулаторной помощи [1]. В клинико-экономическом анализе это означает необходимость учитывать не только стоимость лекарственного курса, но и повторные обращения, диагностику, реабилитацию, временную нетрудоспособность и снижение качества жизни [1, 2].

Педиатрическая популяция требует отдельной интерпретации. В исследовании Л.А. Балыковой и др. [4] ПКС у детей и подростков также сопровождается разнообразными клиническими проявлениями и потребностью в комплексной реабилитации, однако доказательная база фармакологической коррекции в этой группе остается ограниченной, включая обзорные данные и отдельные клинические наблюдения. Поэтому выводы, полученные для взрослых пациентов, не должны автоматически переноситься на детей и подростков [4].

Неврологические и когнитивные проявления ПКС имеют самостоятельное значение для долгосрочной оценки затрат. Синдром может сопровождаться широким спектром неврологических нарушений, а поиск методов лечения и реабилитации

требует учета патофизиологических механизмов, факторов риска и длительности восстановления нервной системы. Для фармакоэкономической модели это означает необходимость учитывать не только госпитализации и смертность, но и утомляемость, когнитивную функцию, возвращение к работе и потребность в реабилитации [5].

Постковидные осложнения не ограничиваются кардиореспираторной и нервной системами. Особое социальное и экономическое значение имеет остеонекроз после перенесенного COVID-19, особенно у пациентов молодого и трудоспособного возраста, поскольку ранняя диагностика и лечение могут отсрочить или предотвратить эндопротезирование суставов. Этот пример показывает, что экономическая нагрузка ПКС формируется не только за счет длительной астении или одышки, но и за счет отсроченных органоспецифических осложнений [6].

Фармакоэкономические аспекты COVID-19 связаны не только с выбором конкретного препарата, но и с планированием лекарственного обеспечения, распределением ограниченных ресурсов и оценкой экономической эффективности лечебных и профилактических стратегий. Изучение фармакоэкономических особенностей COVID-19 необходимо для разработки эффективных подходов к обеспечению медицинских организаций в условиях высокой нагрузки на систему здравоохранения [7].

Противовирусные препараты в контексте ПКС следует рассматривать в двух разных клинических сценариях. Первый сценарий – раннее лечение острого COVID-19 у пациентов высокого риска с целью предотвращения госпитализации, смерти и, возможно, формирования ПКС. Второй сценарий – терапия уже сформированного постковидного состояния у пациентов с предполагаемой продолжающейся вирусной репликацией, антигенной персистенцией или иммунодефицитным фенотипом. Смешение этих сценариев методологически некорректно: препарат может быть экономически оправдан в профилактической модели и одновременно не иметь доказанной ценности при лечении уже сформированного ПКС [2, 3].

Цель – систематизировать клинические, фармакологические, технологические и фармакоэкономические предпосылки применения современных противовирусных стратегий при COVID-19 и ПКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Обзор подготовлен как нарративный анализ литературы. При структурировании материала учитывались критерии качества нарративных обзоров SANRA (англ. Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) [9] и требования CHEERS (англ.

Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) 2022 г. к представлению экономических оценок [9], поскольку тема находится на пересечении клинической доказательности, фармакологии и экономики здравоохранения.

Источники данных и глубина поиска / Data sources and search depth

Отбор публикаций проводили в течение 3 мес (с декабря 2025 г. по февраль 2026 г.) в международных и отечественных библиографических базах данных PubMed/MEDLINE, eLibrary, КиберЛенинка, ScienceDirect, Springer Lin. Дополнительно осуществляли поиск в Google Scholar, а также на сайтах профильных журналов. Глубина поиска составили работы, опубликованные в период с января 2020 г. по апрель 2026 г.

Стратегия поиска / Search strategy

Поиск выполняли с использованием ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках, которые комбинировали в комплексные запросы с помощью логических операторов AND, OR и NOT.

Англоязычные поисковые запросы включали термины: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “post-COVID syndrome”, “post-COVID condition”, “long COVID”, “post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection”, PASC”, “antiviral therapy”, “etiologic therapy”, “nirmatrelvir/ritonavir”, “remdesivir”, “molnupiravir”, “favipiravir”, “ribavirin”, “monoclonal antibodies”, “tixagevimab cilgavimab”, “interferon”, “siRNA”, “small interfering RNA”, “drug delivery”, “nanoformulations”, “liposomes”, “intranasal delivery”, “nose-to-brain delivery”, “blood-brain barrier”, “pharmacoeconomics”, “cost-effectiveness”, “cost-utility”, “QALY”, “LYG”, “Markov model”, “decision tree”, “health economic evaluation”.

Русскоязычные поисковые запросы включали термины: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «постковидный синдром», «длительный COVID-19», «постострые последствия инфекции SARS-CoV-2», «этиотропная терапия», «противовирусная терапия», «нирматрелвир/ритонавир», «ремдесивир», «молнупиравир», «фавипиравир», «рибавирин», «моноклональные антитела», «тиксагевимаб + цилгавимаб», «интерфероны», «малые интерферирующие РНК», «технологии доставки», «наноформуляции», «липосомы», «интраназальная доставка», «гематоэнцефалический барьер», «фармакоэкономика», «клинико-экономический анализ», «анализ затраты – эффективность», «анализ затраты – полезность», QALY, LYG, «модель Маркова», «древо решений».

Критерии отбора / Selection criteria

В обзор включали полнотекстовые публикации на русском и английском языках, опубликованные в рецензируемых научных журналах, а также документы, имеющие методологическое значение для анализа клинической и экономической эффективности. Для фармакоэкономической части приоритет отдавали исследованиям, в которых были представлены анализ «затраты – эффективность», анализ «затраты – полезность», анализ минимизации затрат, модели Маркова, модели древа решений, расчет прямых медицинских затрат, лет жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life year, QALY), добавленных лет жизни (англ. life years gained, LYG).

Из анализа исключали дубликаты, публикации без доступа к полному тексту, тезисы конференций без полноразмерной статьи, экспертные мнения без анализа данных, рекламные материалы, патенты, диссертации, публикации на языках, отличных от русского и английского, а также работы, в которых противовирусные препараты, технологии доставки или фармакоэкономические исходы не имели прямой связи с COVID-19, ПКС или методологией клинико-экономического анализа. Также исключали источники, содержащие только лабораторные данные без возможности связать их с клинической, фармакологической или экономической логикой обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

ПКС как объект фармакоэкономического анализа / PCS as an object for pharmaco-economic analysis

В остром COVID-19 конечные точки обычно включают госпитализацию, смерть, потребность в кислородной поддержке, искусственной вентиляции легких, интенсивной терапии и длительность симптомов [2, 3]. При ПКС набор исходов шире и менее стандартизирован: для пациента значимы утомляемость, одышка, постнагрузочное ухудшение, когнитивная функция, сон, боль, тревога, способность работать и переносить физическую нагрузку, для системы здравоохранения – частота повторных визитов, объем диагностики, длительность реабилитации, потребность в консультациях специалистов и стоимость лечения осложнений (**рис. 1**) [1–3].

Фенотипы постковидного синдрома (ПКС)

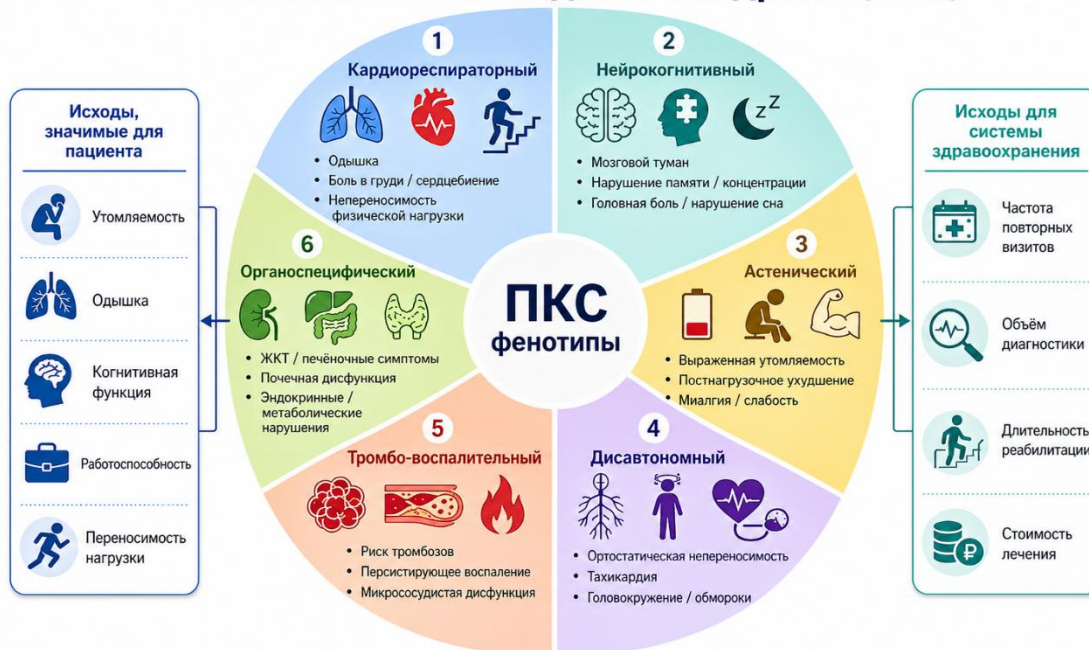


Рисунок 1. Фенотипическая характеристика постковидного синдрома (составлено авторами по данным [1–3])

Figure 1. Phenotypic characterization of post-COVID syndrome (compiled by the authors based on data from [1–3])

По данным исследования С.Г. Канорского, у пациентов после COVID-19 описаны легочные, сердечно-сосудистые, почечные, гематологические, нейропсихиатрические и эндокринные последствия, тогда как желудочно-кишечные, гепатобилиарные и дерматологические осложнения изучены менее полно [1]. Такая клиническая широта делает универсальную фармакоэкономическую модель малоприменимой. Более корректным подходом является фенотипическое моделирование, при котором отдельно оцениваются кардиореспираторный, нейрокогнитивный, астенический, дисавтономный, тромбо-воспалительный и органоспецифический фенотипы [1–3].

Для противовирусной терапии ключевым вопросом остается наличие терапевтически значимого вирусного или антигенного драйвера. Если длительные симптомы обусловлены остаточным органным повреждением, эндотелиальной дисфункцией, иммунной дисрегуляцией, нарушением микроциркуляции или декондиционированием, противовирусное вмешательство может увеличивать стоимость лечения без клинически значимого результата [2, 3]. Если же у пациента наблюдаются признаки вирусной персистенции, длительного выделения вирусной РНК,

иммунодефицита или рецидивирующей антигенной стимуляции, противовирусная стратегия становится более обоснованной как клинически, так и экономически [2, 3].

Компьютерный анализ 290 тыс. публикаций по COVID-19, проведенный И.Ю. Торшиным и др., продемонстрировал ограниченность редукционистского подхода, при котором заболевание объясняется одним «главным» рецептором, одним «ключевым» геном или одним изолированным патогенетическим путем [10]. Для ПКС это особенно важно, поскольку экономическая эффективность противовирусной терапии может проявиться только в точно отобранной подгруппе, а не в клинически неоднородной популяции всех пациентов с длительными симптомами [2, 3, 10].

Биологическая основа противовирусной терапии / Biological basis of antiviral therapy

SARS-CoV-2 является РНК-вирусом с положительной полярностью генома. После проникновения в клетку вирусная РНК используется как матрица для трансляции полипротеинов, процессинга вирусными протеазами, формирования репликационно-транскрипционного комплекса, синтеза геномной и субгеномной РНК, сборки и выхода новых вирионов. Каждый из этих этапов может быть фармакологической мишенью, при этом клиническая и экономическая ценность вмешательства определяется не только молекулярной логикой, но и стадией заболевания, риском прогрессирования, достижением препарата в ткани-мишени и стоимостью предотвращенного исхода (**рис. 2**) [11, 12].

Жизненный цикл SARS-CoV-2 и фармакологические мишени

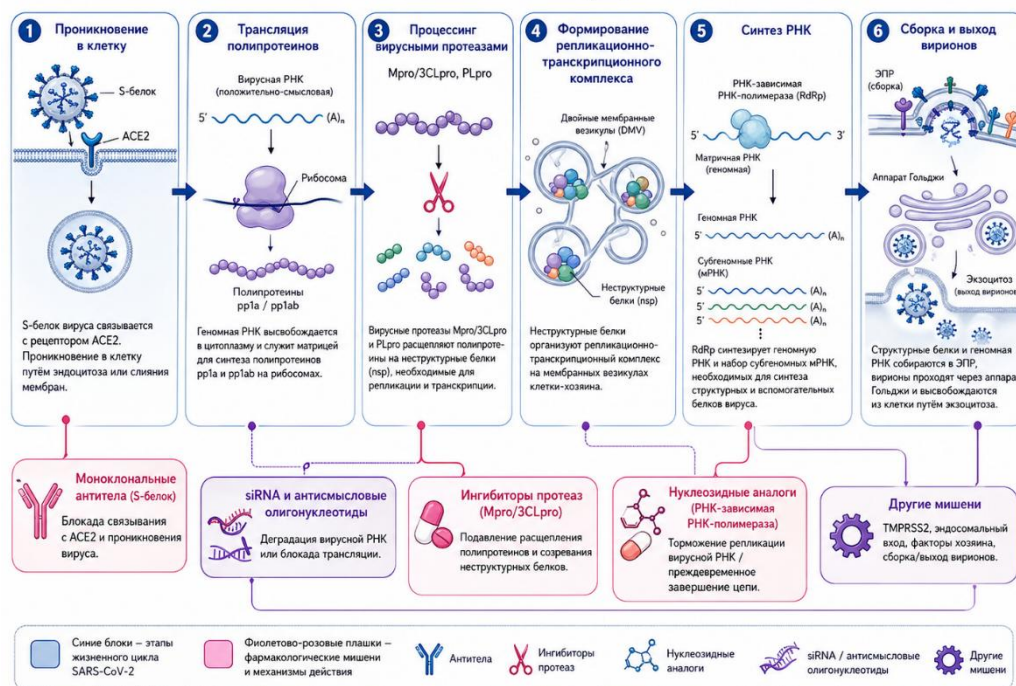


Рисунок 2. Жизненный цикл SARS-CoV-2 и основные фармакологические мишени (составлено авторами по данным [11, 12]).

АПФ2 – ангиотензин-превращающий фермент 2; РНК – рибонуклеиновая кислота; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; TMPRSS2 (англ. transmembrane serine protease 2) – трансмембранная сериновая протеаза; siRNA (англ. small interfering RNA) – малые интерферирующие РНК

Figure 2. SARS-CoV-2 life cycle and major pharmacological targets (compiled by the authors based on data from [11, 12]).

ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2; RNA – ribonucleic acid; ER – endoplasmic reticulum; TMPRSS2 – transmembrane serine protease 2; siRNA – small interfering RNA

Препарат с выраженной активностью *in vitro* может оказаться экономически неэффективным, если назначается слишком поздно, не достигает нужного компартмента, вызывает значимые нежелательные явления или применяется у пациентов с низким абсолютным риском неблагоприятного исхода [8, 9, 11]. Н.В. Белобородова и др. указывают, что ранний этап пандемии сопровождался широким применением препаратов с недостаточной доказательной базой, и это подчеркивает необходимость критической оценки эффективности и безопасности этиотропных вмешательств [13].

К основным обсуждаемым группам этиотропной терапии COVID-19 относятся иммунологические препараты, средства, блокирующие проникновение вируса в клетку,

и препараты, нарушающие репликацию вируса, включая фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир и комбинацию «нирматрелвир + ритонавир» [14]. Для ПКС этой классификации недостаточно: дополнительно требуется разделение на профилактику тяжелого острого COVID-19, профилактику постковидного состояния, лечение длительной вирусной персистенции у иммунокомпрометированных пациентов и лечение уже сформированного ПКС без признаков активного вирусного процесса [2, 3, 14].

Нуклеозидные аналоги

Нуклеозидные аналоги вмешиваются в синтез вирусной РНК главным образом через влияние на РНК-зависимую РНК-полимеразу. К препаратам, обсуждавшимся при COVID-19, относятся фавипиравир, рибавирин, ремдесивир и молнупиравир [12, 14]. Фавипиравир, ремдесивир и молнупиравир относятся к препаратам, нарушающим процесс репликации вируса, между тем их клиническая ценность зависит от времени начала терапии, тяжести заболевания, безопасности и доступности альтернатив [14].

Фавипиравир рассматривался как один из ранних кандидатов для терапии COVID-19 благодаря пероральной форме, известному механизму действия и возможности репрофилирования [14]. Несмотря на это, препарат не занял устойчивого места в международных рекомендациях, а при ПКС его применение особенно проблематично: без доказательств активной вирусной репликации затраты на курс терапии не имеют достаточного клинического обоснования [13, 14].

Рибавирин обладает активностью против ряда РНК-вирусов, но его профиль безопасности ограничивает применение при COVID-19 [13, 14]. Риск гематологической токсичности, включая снижение гемоглобина, особенно важен у пациентов с одышкой, сниженной толерантностью к нагрузке и постковидной астенией. В экономической модели это означает дополнительные затраты на лабораторный мониторинг, коррекцию осложнений и возможное ухудшение качества жизни [1, 13, 14].

Ремдесивир имеет доказательства противовирусной активности и клинической пользы в отдельных сценариях COVID-19, включая раннее применение у пациентов высокого риска [15, 16]. В то же время результаты исследований у госпитализированных пациентов неоднородны, что ограничивает универсальность выводов о его клинической и экономической ценности [16, 17]. Главное организационно-экономическое ограничение ремдесивира связано с внутривенным путем введения: стоимость терапии включает не только цену препарата, но и инфузионную инфраструктуру, персонал, мониторинг функции печени и почек,

транспортировку пациента и организацию дневного стационара или госпитализации [15–17].

Молнупиравир имеет преимущество перорального препарата и может применяться амбулаторно [18]. По данным A. Jayk Bernal A. et al., молнупиравир снижал риск госпитализации или смерти у невакцинированных негоспитализированных пациентов с COVID-19 и факторами риска [18]. При этом его клиническая роль должна оцениваться с учетом доступности более эффективных альтернатив и ограничений безопасности [18, 19]. В экономической модели молнупиравир следует рассматривать как альтернативу при невозможности назначения предпочтительных вариантов, а не как универсальный препарат для всех пациентов с COVID-19 [18].

Перенос данных об эффективности нуклеозидных аналогов в острой фазе инфекции на лечение уже сформированного ПКС является методологически ошибочным. Снижение вирусной нагрузки в первые дни заболевания не доказывает улучшения когнитивных симптомов, постнагрузочного ухудшения или хронической усталости через несколько месяцев после перенесенной инфекции [2, 3].

Ингибиторы протеаз

Вирусные протеазы являются терапевтическими мишенями, поскольку они необходимы для созревания функциональных белков вируса. Главная протеаза SARS-CoV-2 Mpro, или 3CLpro, высококонсервативна и критична для жизненного цикла вируса [20]. Это делает ее рациональной мишенью для противовирусной терапии [20, 21].

Лопинавир/ритонавир был одним из первых препаратов, репрофилированных для COVID-19. Вместе с тем рандомизированные исследования у госпитализированных пациентов не показали убедительной клинической пользы [22, 23]. Экономический вывод из этих данных состоит в том, что низкая или умеренная цена препарата не делает терапию эффективной, если она не снижает частоту госпитализаций, осложнений, летальности или длительности болезни. Кроме того, лекарственные взаимодействия через цитохром CYP3A4 повышают стоимость мониторинга и риск развития нежелательных явлений у полиморбидных пациентов [22, 23].

Комбинация «нирматрелвир + ритонавир» отличается от комбинации «лопинавир + ритонавир» тем, что нирматрелвир был разработан как специфический ингибитор Mpro SARS-CoV-2 [21]. По данным J. Hammond et al., раннее применение комбинации «нирматрелвир + ритонавир» у невакцинированных амбулаторных пациентов высокого риска снижало риск госпитализации и смерти по сравнению с

плацебо [24]. Фармакоэкономическая предпосылка этого подхода состоит в том, что пероральный препарат, назначаемый амбулаторно в первые дни болезни, может предотвращать дорогостоящие госпитализации и осложнения у пациентов с высоким абсолютным риском неблагоприятного исхода [24].

Комбинированный препарат «нирматрелвир + ритонавир» относится к современным синтетическим противовирусным средствам с одной из наиболее значимых доказательных баз среди вариантов этиотропной терапии COVID-19 [14]. В то же время экономическая привлекательность препарата сохраняется только при правильном отборе пациентов. У лиц с низким риском прогрессирования абсолютная польза уменьшается, а стоимость предотвращенного неблагоприятного исхода возрастает [14, 24]. Дополнительным ограничением являются лекарственные взаимодействия ритонавира, особенно у пациентов старшего возраста, принимающих антикоагулянты, антиаритмические, гиполипидемические, противосудорожные и другие средства [14, 24].

Для ПКС комбинацию «нирматрелвир + ритонавир» следует оценивать в двух разных контекстах. Первый – профилактический. По данным Y. Xie et al., лечение нирматрелвиром в острой фазе COVID-19 у пациентов с факторами риска было ассоциировано со снижением риска ПКС. Эти данные важны для построения экономической модели, но они получены в наблюдательной когорте и требуют осторожной интерпретации [25].

Второй контекст – лечение уже сформированного ПКС. В рандомизированном исследовании STOP-PASC 15-дневный курс препарата «нирматрелвир + ритонавир» у взрослых пациентов с ПКС длительностью не менее 3 мес не привел к значимому улучшению выбранных симптомов по сравнению с плацебо [26]. Следовательно, в текущей доказательной базе препарат выглядит более обоснованным как инструмент ранней профилактики у групп высокого риска, а не как средство для рутинного лечения уже сформированного ПКС [25, 26].

Моноклональные антитела

Моноклональные антитела против S-белка SARS-CoV-2 могут быть эффективны только при сохранении чувствительности циркулирующих вариантов вируса [27, 28]. При изменении целевых эпитопов их клиническая ценность может быстро снижаться, что имеет прямое фармакоэкономическое значение: закупка дорогостоящих биологических препаратов становится рискованной, если их активность может быть утрачена быстрее, чем препарат будет использован [27–29].

Ранние комбинации, включая «бамланивимаб + этесевимаб» и «касивимаб + имдевивимаб», имеют значение прежде всего как пример вариант-зависимой экономической уязвимости антительных препаратов [27, 28]. Эти средства показали, что высокая клиническая активность биологического препарата может нивелироваться эволюцией вируса. Поэтому экономическая оценка антительных препаратов должна включать вариант-специфическую активность, срок годности, логистику закупок, вероятность списания запасов и доступность альтернатив [27–29]. В клинико-экономическом анализе комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб», проведенном М.В. Журавлевой и др. [29], применялись модели дерева решений и Маркова, учитывались LYG, QALY, прямые медицинские затраты, а также расходы, связанные с реабилитацией и лечением ПКС. Авторы показали, что терапия препаратом «тиксагевимаб + цилгавимаб» давала дополнительные 0,2657 LYG или 0,2255 QALY, а стоимость 1 QALY составила 251,5 тыс. руб., что было ниже использованного порога готовности платить [29].

Значение этой работы заключается не в возможности автоматического переноса результатов на все моноклональные антитела и все варианты SARS-CoV-2, а в методологическом подходе: экономическая оценка COVID-19 должна учитывать не только активную фазу заболевания, но и ПКС, качество жизни, долгосрочные исходы и прямые медицинские затраты [29]. Для противовирусных препаратов аналогичная модель должна включать время начала терапии, риск прогрессирования, вероятность ПКС, стоимость мониторинга и затраты на реабилитацию [9, 29].

Иммуномодулирующая терапия / Immunomodulatory therapy

Ингибиторы интерлейкинов и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) не относятся к собственно противовирусной терапии. Их действие направлено на гипервоспаление, цитокиновый шторм и иммунопатологические механизмы тяжелого COVID-19. Тем не менее они важны для экономики COVID-19, поскольку применяются у пациентов с высоким потреблением стационарных ресурсов [30, 31].

По данным В.И. Петрова и др. [30], в инфекционных отделениях Волгоградской области ГИБП получала относительно небольшая доля пациентов с COVID-19: 43,6 стандартной дозы на 1 тыс. больных в 2020 г. и 137,8 стандартной дозы на 1 тыс. больных в 2021 г. При этом расходы на них превышали 20% всех лекарственных затрат в 2020 г. и 40% в 2021 г. Эти данные свидетельствуют о том, что даже ограниченное

применение дорогостоящих биологических препаратов способно влиять на бюджет стационара [30].

В исследовании М.Ю. Фролова и др. [31] с участием 72 пациентов моделирование экономических последствий применения препаратов, воздействующих на систему интерлейкина-6 (ИЛ-6), при тяжелом COVID-19 и цитокиновом шторме показало возможность сокращения затрат при принятии гипотезы о сопоставимой эффективности отдельных биологических препаратов. Снижение затрат при сравнении олокизумаба с тоцилизумабом составило 1 251 698,99 руб., а при сравнении олокизумаба с левилимабом – 939 718,84 руб. [31].

Клиническая эффективность ингибиторов ИЛ-6 при тяжелом COVID-19 подтверждалась неравномерно и зависела от популяции, тяжести состояния, времени назначения и сопутствующей терапии. Данные исследований RECOVERY Collaborative Group [32] и A.C. Gordon et al. [33] показывают, что ингибиторы рецептора ИЛ-6 могут улучшать исходы у отдельных категорий госпитализированных и критически больных пациентов с COVID-19. Следует отметить, что эти результаты относятся к острой фазе заболевания, а не к лечению ПКС [32, 33].

Таким образом, данные по ГИБП важны для понимания структуры затрат при COVID-19, но не могут служить прямым обоснованием иммуномодулирующей терапии ПКС [30–33]. Их значение для настоящего обзора состоит в демонстрации того, что экономическая целесообразность дорогостоящих вмешательств зависит от точного отбора пациентов, тяжести состояния, доказанной сопоставимости эффективности и структуры затрат [30, 31].

Интерфероны: зависимость эффекта от времени и фенотипа воспаления / Interferons: effect dependence on time and inflammatory phenotype

Интерфероны занимают промежуточное положение между противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Они не воздействуют на вирусную структуру напрямую, а усиливают противовирусную защиту хозяина через активацию интерферон-стимулированных генов [14, 34]. В экспериментальных и клинических исследованиях интерфероны рассматривались как потенциальный компонент терапии COVID-19, при этом клиническая ценность таких режимов зависела от времени назначения, популяции и тяжести заболевания [34].

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований W.C. Chen et al. [34] не показал убедительного универсального преимущества режимов, содержащих интерферон бета, по ключевым клиническим

исходам у пациентов с COVID-19, хотя отдельные сигналы пользы могли зависеть от подгруппы и времени начала терапии. Для ПКС это особенно важно: препарат, потенциально оправданный при раннем нарушении противовирусного ответа, не обязательно будет полезен при хроническом поствоспалительном состоянии [34].

С фармакоэкономической точки зрения интерфероны требуют отдельной модели подгрупп. В нее должны входить время от начала симптомов, признаки нарушенного интерферонового ответа, тяжесть заболевания, вероятность предотвращения госпитализации, нежелательные явления и стоимость мониторинга. Без такой стратификации оценка будет размыта и не позволит сделать надежные выводы об экономической целесообразности [9, 34].

siRNA, антисмысловые олигонуклеотиды и прецизионные платформы / siRNA, antisense oligonucleotides, and precision platforms

Препараты на основе– малых интерферирующих РНК (англ. small interfering RNA, siRNA) и антисмысловых олигонуклеотидов представляют иной уровень противовирусного вмешательства. В отличие от репрофилированных малых молекул, они могут быть спроектированы под конкретную последовательность вирусного генома, что особенно важно для РНК-вирусов [35, 36].

По данным М. Khaitov et al. [35, 36], модифицированная siRNA-пептидная дендримерная формуляция подавляла SARS-CoV-2 в доклинических моделях, а последующее открытое клиническое исследование у госпитализированных пациентов с умеренным COVID-19 показало сокращение времени до клинического улучшения при низкой дозе препарата. Эти указывает на перспективность платформы, но не доказывают ее эффективность при ПКС [35, 36].

Фармакоэкономический потенциал таких платформ двоякий. Высокая специфичность, возможность быстрого перепроектирования последовательности и потенциально благоприятный профиль безопасности могут быть полезны при новых вариантах вируса или у пациентов, для которых малые молекулы ограничены взаимодействиями. Одновременно стоимость разработки, производства, доставки в клетки и контроля качества таких препаратов выше, чем у классических малых молекул, что должно учитываться в моделях затрат [9, 35, 36].

Для ПКС решающим параметром будет не активность *in vitro*, а способность доставить препарат в ткань, где сохраняется вирусная репликация или антигенная стимуляция. Если патологический процесс находится в труднодоступном

компарimente, системная противовирусная активность не гарантирует клинической пользы [2, 3, 35].

Технологии доставки как фактор экономической ценности / Delivery technologies as a factor of economic value

Фармакоэкономика противовирусных препаратов не ограничивается выбором молекулы. Растворимость, проницаемость, стабильность, биодоступность, тканевое распределение и путь введения могут менять не только фармакокинетику, но и стоимость всего лечебного маршрута [37–39].

Наноформуляции, липосомы, кокристаллы, соли и пролекарства следует рассматривать как технологические предпосылки, а не как доказательство эффективности при ПКС. Большинство таких платформ изучалось *in vitro*, на животных моделях или при других вирусных инфекциях, поэтому их включение в фармакоэкономическую модель оправданно как сценарий будущих исследований, где ключевыми параметрами будут биодоступность, доставка в ткань-мишень, безопасность, удобство применения и влияние на клинически значимые исходы [37–39].

Наночастичные системы доставки могут улучшать растворение плохо растворимых соединений, защищать препарат от деградации и повышать клеточное поглощение [37]. Липосомальные системы способны инкапсулировать гидрофильные и липофильные молекулы, изменяя профиль распределения и токсичности [38]. Хитозан и другие мукоадгезивные полимеры рассматриваются как компоненты систем назальной доставки, способные повышать удержание препарата на слизистой и влиять на проницаемость эпителиального барьера [39].

Улучшение растворимости или клеточного поглощения не равно улучшению клинической эффективности. Экономическая ценность технологии появляется только тогда, когда модификация меняет клиническое решение: позволяет перейти от внутривенного введения к амбулаторному, снизить дозу, уменьшить токсичность, повысить приверженность или достичь труднодоступной ткани [9, 37–39].

Нейрокогнитивный фенотип и проблема тканевых резервуаров / Neurocognitive phenotype and the problem of tissue reservoirs

Нейрокогнитивный фенотип ПКС требует особого внимания. У пациентов могут сохраняться нарушения внимания, памяти, сна, вегетативной регуляции, толерантности к нагрузке и эмоционального состояния [3, 5]. Прямое перенесение данных о вирусе

иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусе простого герпеса 1-го типа или других нейротропных вирусах на SARS-CoV-2 было бы некорректным, но фармакологические уроки этих инфекций полезны для обсуждения доставки лекарств в труднодоступные компартменты [40–43].

Для ВИЧ центральная нервная система является одним из резервуаров, где вирус может сохраняться в макрофагах и микроглии, а недостаточное проникновение препаратов способствует персистенции и развитию резистентности [40–42]. Ключевым ограничителем доставки являются эфлюксные транспортеры гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров [40, 41]. Эта модель показывает, что эффективная концентрация препарата в плазме не гарантирует контроля патологического процесса в труднодоступном компартменте [40–42].

Для ПКС это означает, что противовирусная терапия нейрокогнитивного фенотипа должна оцениваться не только по активности против SARS-CoV-2, но и по способности достигать предполагаемого патологического участка [3, 5, 40]. Если препарат не проникает в нужную ткань, увеличение дозы может повысить токсичность без улучшения исходов [40–42]. Более рациональными направлениями являются пролекарства, локальные пути доставки и платформы, повышающие тканевую селективность [42, 43].

Интраназальный способ введения / Intranasal route of administration

Интраназальный путь введения привлекателен возможностью локальной экспозиции в полости носа и потенциальной доставки некоторых молекул к структурам центральной нервной системы через обонятельный и тройничный пути. Для противовирусных средств это особенно интересно при состояниях, где предполагается участие верхних дыхательных путей, слизистого иммунитета или труднодоступных нейрокогнитивных компартментов [39, 44].

Между тем для ПКС эта гипотеза пока не подтверждена клиническими исследованиями с валидированными функциональными исходами [2, 3]. Поэтому интраназальные системы доставки следует рассматривать не как готовое терапевтическое решение, а как исследовательскую платформу [39, 44]. Для ее фармакоэкономической оценки нужны данные о когнитивной функции, утомляемости, качестве жизни, возвращении к работе, снижении повторных обращений и потребности в реабилитации [3, 5, 9].

Устройства доставки также имеют значение. Обычные капли и спреи не обеспечивают надежного осаждения препарата в обонятельной области, тогда как

специализированные системы могут повышать точность доставки [44]. Это добавляет еще один слой экономической модели: эффективность зависит не только от молекулы и лекарственной формы, но и от устройства, обучения пациента, приверженности и стоимости применения [9, 44].

Экономические конечные точки / Economic end points

Фармакоэкономическая оценка противовирусных стратегий при COVID-19 и ПКС должна включать заранее определенные и измеримые исходы [7, 9, 29]. Для профилактической модели при раннем COVID-19 ключевыми исходами являются госпитализация, смерть, длительность острой симптоматики, частота ПКС через 3–6 мес, повторные обращения и временная нетрудоспособность [24, 25, 29]. Для модели лечения уже сформированного ПКС более релевантны усталость, одышка, когнитивная функция, постнагрузочное ухудшение, качество жизни, трудоспособность, потребность в реабилитации и число медицинских контактов [1–3, 26].

В качестве методологической основы будущего анализа целесообразно использовать подходы «затраты – эффективность», «затраты – полезность», анализ минимизации затрат при доказанной сопоставимой эффективности, а также моделирование долгосрочных исходов [9, 29, 45]. Клинико-экономический анализ может применяться для оценки внедрения медицинских технологий с расчетом соотношения «затраты – эффективность» и приращения эффективности затрат [45]. Для COVID-19 близким примером является работа М.В. Журавлевой и др., где древо решений и модель Маркова использовались для оценки затрат и исходов активной фазы заболевания и постковидного синдрома [29].

Будущая модель противовирусной терапии должна включать: целевую популяцию, возраст, коморбидность, иммунный статус, вакцинацию, риск тяжелого течения, клинический сценарий, временное окно начала терапии, компаратор, прямые медицинские затраты, непрямые затраты, госпитализации, смерть, LYG, QALY, длительность симптомов, возвращение к работе, анализ чувствительности по стоимости препарата, эффективности, частоте ПКС, длительности симптомов и стоимости реабилитации [9, 29, 45].

Без этих параметров исследователи могут обсуждать фармакоэкономические предпосылки, но не должны заявлять о доказанной экономической эффективности конкретной противовирусной стратегии при ПКС [9, 29].

Доказательная и экономическая иерархия стратегий / Evidence-based and economic hierarchy of strategies

На основании доступных данных противовирусные и смежные стратегии можно разделить на четыре уровня клинической и экономической обоснованности (рис. 3).



Рисунок 3. Иерархия клинической и экономической обоснованности противовирусных и смежных стратегий при COVID-19 и постковидном синдроме (авторская классификация, сформированная по результатам настоящего обзора)

Figure 3. Clinical evidence and economic justification hierarchy of antiviral and related strategies in COVID-19 and post-COVID syndrome (an original classification developed by the authors based on the findings of the present review)

Первый уровень – ранняя противовирусная терапия острого COVID-19 у пациентов высокого риска. Наиболее сильную позицию занимает комбинация «нирматрелвир + ритонавир»: она сочетает пероральный путь введения, амбулаторное применение и доказанное снижение риска тяжелых исходов у правильно отобранных пациентов [24]. Возможное снижение риска ПКС является важной, но пока не окончательно подтвержденной долгосрочной выгодой [25]. Ремдесивир может быть полезен в отдельных сценариях, но внутривенное введение повышает организационные

затраты [15, 16]. Молнупиравир имеет более ограниченную позицию и должен рассматриваться как альтернатива при невозможности предпочтительных вариантов [18].

Второй уровень – моноклональные антитела против SARS-CoV-2 у специальных групп пациентов. Их экономическая ценность зависит от чувствительности варианта, риска прогрессирования, иммунного статуса пациента и стоимости закупки [27–29]. Работа М.В. Журавлевой и др. демонстрирует, как такие вмешательства могут оцениваться через показатели LYG, QALY и модель ПКС [29]. Главным ограничением этой группы остается вариант-зависимая эффективность [27–29].

Третий уровень – технологически перспективные платформы. К ним относятся siRNA, антисмысловые олигонуклеотиды, наноформуляции, липосомальные системы, пролекарства и интраназальная доставка. Их потенциальная ценность связана с тканевой доставкой, снижением токсичности и возможностью воздействия на труднодоступные компартменты. При ПКС они пока остаются исследовательскими платформами [35–39, 43, 44].

Четвертый уровень – препараты и подходы с недостаточной или отрицательной доказательной базой. Сюда относятся комбинация «лопинавир + ритонавир» как самостоятельная терапия COVID-19, рибавирин без специальных показаний, плазма реконвалесценто́в для общей популяции и вмешательства, основанные только на активности *in vitro* [13, 22, 23]. Их применение при ПКС не может быть фармакоэкономически обоснованно вне клинических исследований [9, 13].

Перспективы для дальнейших исследований / Prospects for further research

Главная проблема фармакоэкономики противовирусных препаратов при ПКС – отсутствие прямых исследований, где терапия одновременно оценивалась бы по вирусологическим, клиническим, функциональным и экономическим исходам [2, 3, 9].

Минимальный дизайн будущего исследования должен включать рандомизацию или тщательно контролируруемую эмуляцию целевого исследования, фиксированное временное окно начала противовирусной терапии, стратификацию по риску тяжелого COVID-19 и ПКС, учет вакцинационного статуса и предшествующих инфекций, выделение иммунокомпromетированных пациентов, фенотипирование ПКС, наблюдение не менее 6–12 мес, оценку качества жизни, трудоспособности и потребности в реабилитации, расчет прямых и непрямых затрат, а также анализ чувствительности [9, 25, 26, 29].

Для уже сформированного ПКС особенно важны обогащенные дизайны: включение пациентов с биомаркерами вероятной вирусной персистенции, длительным выделением вирусной РНК, иммунодефицитом или признаками антигенной стимуляции [2, 3, 10]. В общей популяции ПКС потенциальный эффект противовирусного препарата может быть скрыт клинической гетерогенностью, что снижает вероятность выявления клинической и экономической пользы [2, 3, 26].

Ограничения обзора / Limitations of the review

Настоящий обзор имеет нарративный характер и не является систематическим обзором или метаанализом. В нем не проводилась количественная оценка риска систематической ошибки, не рассчитывались объединенные эффекты, инкрементальный показатель «затраты – эффективность», не выполнялся анализ влияния на бюджет. Поэтому выводы следует рассматривать как аналитическую основу для будущих фармакоэкономических исследований, а не как готовую модель принятия решений.

Дополнительное ограничение связано с быстро меняющейся чувствительностью SARS-CoV-2 к моноклональным антителам и изменением структуры вариантов вируса. Поэтому выводы о конкретных антительных препаратах должны регулярно пересматриваться. Наконец, данные о технологиях доставки при ПКС пока представлены преимущественно доклиническими исследованиями или экстраполированы из исследований других вирусных инфекций, что ограничивает их использование для практических фармакоэкономических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Фармакоэкономическая оценка противовирусных стратегий при COVID-19 и ПКС требует иной логики, чем простое сравнение цены лекарственного курса. Для системы здравоохранения релевантна стоимость достижения измеримого результата: предотвращенной госпитализации, предотвращенного случая ПКС, дополнительного QALY, сокращенного периода нетрудоспособности или уменьшения потребности в реабилитации.

На сегодняшний день наиболее обоснованной является стратегия раннего подавления репликации SARS-CoV-2 у пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19. Среди доступных подходов наиболее сильную профилактическую позицию занимает комбинация «нирматрелвир + ритонавир» при раннем назначении и правильном учете лекарственных взаимодействий. Ремдесивир и молнупиравир имеют

более контекст-зависимую ценность. Моноклональные антитела могут быть экономически оправданы у отдельных групп пациентов, но их эффективность зависит от варианта вируса. При уже сформированном ПКС рутинное назначение противовирусных препаратов пока не имеет достаточной доказательной и фармакоэкономической основы. Оно может быть целесообразно только в рамках исследований или у тщательно отобранных пациентов с признаками продолжающейся вирусной активности.

Наиболее перспективные направления будущего связаны с точным фенотипированием, биомаркерами вирусной персистенции, прецизионными противовирусными платформами и технологиями доставки, способными преодолевать барьеры биодоступности и тканевого распределения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.05.2026 В доработанном виде: 24.06.2026 Принята к печати: 29.06.2026 Опубликована онлайн: 03.07.2026	Received: 12.05.2026 Revision received: 24.06.2026 Accepted: 29.06.2026 Published online: 03.07.2026
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28 (6): 90–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>.

Kanorskii S.G. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021; 28 (6): 90–116 (in Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>.

2. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 601–15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

3. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (3): 133–46. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.

4. Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О. и др. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022; 5 (4): 366–72. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372>.

Balykova L.A., Shirmankina M.V., Vladimirov D.O., et al. Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical case. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022; 5 (4): 366–72 (in Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372>.

5. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Сеченовский вестник*. 2021; 12 (3): 56–67. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>.

Dolgoplov IS, Mentkevich GL, Rykov MYu, Chichanovskaya LV. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: literature review. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12 (3): 56–67 (in Russ.). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>.

6. Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2022; 28 (1): 128–37. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1707>.

Torgashin A.N., Rodionova S.S. Osteonecrosis in patients recovering from COVID-19: mechanisms, diagnostics and treatment at early-stage disease (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022; 28 (1): 128–37 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1707>.

7. Рогова И.В., Жидкова Е.А., Попова И.А. и др. Фармакоэкономические аспекты лечения COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная*

фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (3): 357–64.
<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.086>.

Rogova I.V., Zhidkova E.A., Popova I.A., et al. Pharmacoeconomic aspects of COVID-19 treatment. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (3): 357–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.086>.

8. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA – a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019; 4: 5. <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>.

9. Husereau D., Drummond M., Augustovski F., et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *Value Health.* 2022; 25 (1): 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>.

10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (3): 205–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202635>.

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G. Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19. *Therapeutic Archive.* 2024; 96 (3): 205–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202635>.

11. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19 (3): 155–70. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.

12. Wang Y., Anirudhan V., Du R., et al. RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 as a therapeutic target. *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 300–10. <https://doi.org/10.1002/jmv.26264>.

13. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (6): 65–90. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1>.

Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Causal therapy of COVID-19: critical review and prospects. *General Reanimatology.* 2020; 16 (6): 65–90 (in Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1>.

14. Земсков Д.Н., Балькова Л.А., Радаева О.А. и др. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022; 10 (5): 432–45. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445>.
- Zemskov D.N., Balykova L.A., Radaeva O.A., et al. Current aspects of etiotropic COVID-19 therapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022; 10 (5): 432–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445>.
15. Gottlieb R.L., Vaca C.E., Paredes R., et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386 (4): 305–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>.
16. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – final report. *N Engl J Med*. 2020; 383 (19): 1813–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
17. Pan H., Peto R., Henaó-Restrepo A.M., et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021; 384 (6): 497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
18. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. 2022; 386 (6): 509–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.
19. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Schinazi R.F., Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *J Biol Chem*. 2021; 297 (1): 100770. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100770>.
20. Jin Z., Du X., Xu Y., et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020; 582 (7811): 289–93. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>.
21. Owen D.R., Allerton C.M.N., Anderson A.S., et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021; 374 (6575): 1586–93. <https://doi.org/10.1126/science.abl4784>.
22. Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (19): 1787–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
23. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020; 396 (10259): 1345–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4).

24. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2022; 386 (15): 1397–408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.
25. Xie Y., Choi T., Al-Aly Z. Association of treatment with nirmatrelvir and the risk of post-COVID-19 condition. *JAMA Intern Med.* 2023; 183 (6): 554–64. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0743>.
26. Geng L.N., Bonilla H., Hedlin H., et al. Nirmatrelvir-ritonavir and symptoms in adults with postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: the STOP-PASC randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2024; 184 (9): 1024–34. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2007>.
27. Gottlieb R.L., Nirula A., Chen P., et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325 (7): 632–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>.
28. Kreuzberger N., Hirsch C., Chai K.L., et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 9 (9): CD013825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>.
29. Журавлева М.В., Чуланов В.П., Гагарина Ю.В., Шабалина Е.А. Клинико-экономический анализ применения комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» для терапии коронавирусной инфекции COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (2): 149–61. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.191>.
- Zhuravleva M.V., Chulanov V.P., Gagarina Yu.V., Shabalina E.A. Pharmacoeconomic analysis of tixagevimab and cilgavimab combination for COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023; 16 (2): 149–61 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.191>.
30. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Пономарева А.В. и др. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19. *Фармация и фармакология.* 2022; 10 (2): 198–206. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206>.
- Petrov V.I., Ryazanova N.Yu., Ponomareva A.V., et al. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19.

Pharmacy & Pharmacology. 2022; 10 (2): 198–206 (in Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206>.

31. Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Оценка экономического эффекта применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 377–87. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.076>.

Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Rogov V.A. Evaluation of the economic effect of biological therapy in patients with severe COVID-19 and cytokine storm. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 377–87 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.076>.

32. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1637–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).

33. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384 (16): 1491–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.

34. Chen W.C., Hsu C.K., Chen C.Y., et al. Clinical efficacy and safety of interferon- β -containing regimens in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022; 20 (5): 741–7. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2004118>.

35. Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I., et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021; 76 (9): 2840–54. <https://doi.org/10.1111/all.14850>.

36. Khaitov M., Nikonova A., Kofiadi I., et al. Treatment of COVID-19 patients with a SARS-CoV-2-specific siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2023; 78 (6): 284–7. <https://doi.org/10.1111/all.15663>.

37. Delshadi R., Bahrami A., McClements D.J., et al. Development of nanoparticle-delivery systems for antiviral agents: a review. *J Control Release*. 2021; 331: 30–44. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.01.017>.

38. Filipczak N., Pan J., Yalamarty S.S.K., Torchilin V.P. Recent advancements in liposome technology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020; 156: 4–22. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.022>.

39. Casettari L., Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *J Control Release*. 2014; 190: 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.003>.
40. Pardridge W.M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*. 2005; 2 (1): 3–14. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.3>.
41. Janneh O., Jones E., Chandler B., et al. Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins modulates the intracellular concentration of lopinavir in cultured CD4 T cells and primary human lymphocytes. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60 (5): 987–93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm353>.
42. Dalpiaz A., Paganetto G., Pavan B., et al. Zidovudine and ursodeoxycholic acid conjugation: design of a new prodrug potentially able to bypass active efflux transport systems of the central nervous system. *Mol Pharm*. 2012; 9 (4): 957–68. <https://doi.org/10.1021/mp200565g>.
43. Dalpiaz A., Fogagnolo M., Ferraro L., et al. Nasal chitosan microparticles target a zidovudine prodrug to brain HIV sanctuaries. *Antiviral Res*. 2015; 123: 146–57. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.09.013>.
44. Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? *J Pharm Pharmacol*. 2004; 56 (1): 3–17. <https://doi.org/10.1211/0022357022539>.
45. Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Бородина Н.Ю. Клинико-экономический анализ применения метода трехмерной реконструкции легочной ткани в практике противотуберкулезного учреждения. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (12): 801–10. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.12.202542>.
- Naumov A.G., Shпрыkov A.S., Borodina N.Yu. Clinical and economic analysis of the application of the method of three-dimensional reconstruction of lung tissue in the practice of tuberculosis institution. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (12): 801–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.12.202542>.

Сведения об авторах / About the authors

Зыкина София Андреевна / Sofia A. Zykina – ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6419-3464>. E-mail: sofi.najdenova@yandex.ru.

Турижанова Алия Конишаевна / Aliya K. Turizhanova – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8829-8356>.

Салпагаров Исса Романович / Issa R. Salpagarov – ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0808-0491>.

Полякова Диана Александровна / Diana A. Polyakova – ORCID: <https://orcid.org/0009->

0009-4512-8693.

Темиев Альмалик Амирханович / *Almalik A. Temiev* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3115-0062>

Гойал Карина / *Karina Goyal* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7389-2204>.

Нигматуллина Карина Рустемовна / *Karina R. Nigmatullina* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6193-4657>.

Колесова Фаина Игоревна / *Faina I. Kolesova* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3500-345X>.

Чотчаева Аминат Дагировна / *Aminat D. Chotchaeva* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1269-561X>.

Пермякова Александра Романовна / *Aleksandra R. Permyakova* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3149-0003>.

Богатинова Дарья Денисовна / *Daria D. Bogatinova* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7312-3493>.

Абдуллаева Судаба Ровшан кызы / *Sudaba R. Abdullaeva* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8942-5248>.

Кобцева Кристина Сергеевна / *Kristina S. Kobtseva* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1126-9740>.