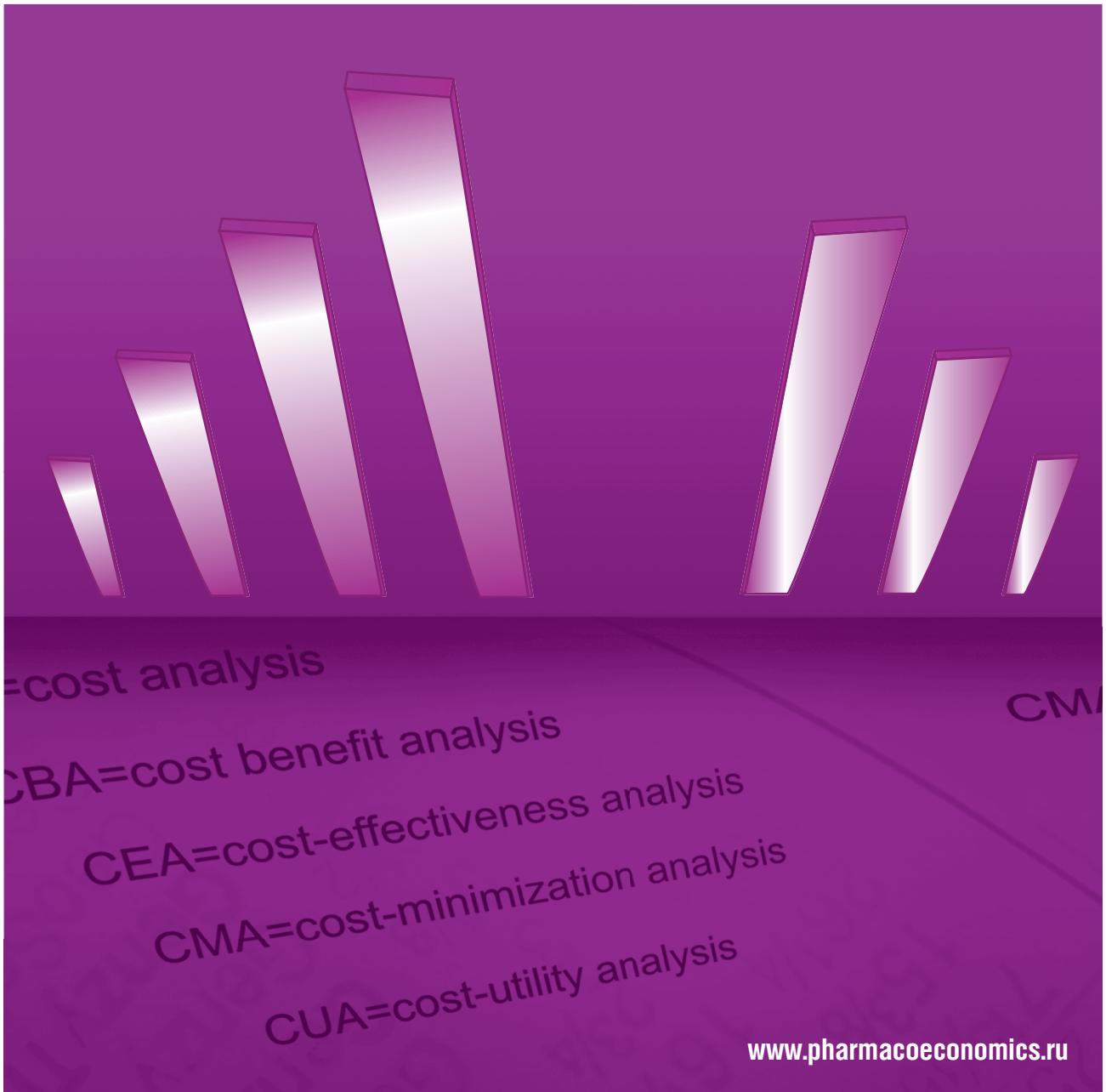


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 1

№1

Том 15

2022



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.099>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Систематический обзор данных реальной клинической практики при COVID-19: неинтервенционные исследования

Мишинова С.А.¹, Гомон Ю.М.^{1,2}, Колбин А.С.^{1,3},
Стрижелецкий В.В.^{2,3}, Иванов И.Г.^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Северный пр-т, д. 1, Санкт-Петербург 194354, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (21-я линия Васильевского острова, д. 8, Санкт-Петербург 199106, Россия)

Для контактов: Мишинова Софья Андреевна, e-mail: milkasha@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. По определению, данному Food and Drug Administration, данные реального мира (англ. real-world data, RWD) – это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, обычно собираемые из различных источников в рамках исследований реальной клинической практики.

Цель: описание возможных и наиболее востребованных дизайнов неинтервенционных исследований реальной клинической практики, которые позволяют получить сведения об эффективности и безопасности применения лекарственных средств в терапии новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Для извлечения статей, опубликованных с 1 декабря 2020 г., по 12 марта 2021 г., в рамках литературного обзора разработана стратегия поиска по терминам “COVID-19 AND real-life”, “COVID-19 AND real-data”, “COVID-19 AND real-world” в базе данных медицинских публикаций PubMed/MEDLINE, Кокрейновской базе данных систематических обзоров, а также базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov.

Результаты. Было найдено 137 публикаций, из них 32 статьи вошли в обзор. Исключены все рандомизированные клинические испытания (прагматические и упрощенные большие), исследования эффективности методов лабораторной диагностики, медицинской сортировки, социального дистанцирования и других санитарно-эпидемиологических мер по сдерживанию эпидемии.

Заключение. Высококачественные нерандомизированные исследования в рамках RWD способны усилить внешнюю валидность регистрационных рандомизированных клинических испытаний, дополнив их более широким спектром показателей, что имеет существенное значение при поддержке принятия решений в области медицины и общественного здравоохранения в условиях пандемии COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Данные реального мира, наблюдательные исследования, доказательная медицина, COVID-19, коронавирусная болезнь 2019, азитромицин, гидроксихлорохин, тяжелый острый респираторный синдром, китайская медицина.

Статья поступила: 02.06.2021 г.; в доработанном виде: 10.12.2021 г.; принята к печати: 11.03.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Мишинова С.А., Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. Систематический обзор данных реальной клинической практики при COVID-19: неинтервенционные исследования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022; 15 (1): 145–161. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.099>.

A systematic review of real-world clinical practice data in COVID-19: non-interventional studies

Mishinova S.A.¹, Gomon Yu.M.^{1,2}, Kolbin A.S.^{1,3}, Strizheletsky V.V.^{2,3}, Ivanov I.G.^{2,3}

¹ Pavlov University (6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

² St. George the Martyr City Hospital (1 Severnyy Ave., Saint Petersburg 194354, Russia)

³ Saint Petersburg State University (8 21st Line of Vasilyevskiy Island, Saint Petersburg 199106, Russia)

Corresponding author: Sofia A. Mishinova, e-mail: milkkasha@mail.ru

SUMMARY

Introduction. As defined by the Food and Drug Administration, real-world data (RWD) is data related to a patient's health and/or health care delivery, usually collected from various sources as part of real-world clinical practice research.

Objective: to describe the feasible and the most sought-after designs of non-interventional real-world clinical practice trials that provide evidence for the efficacy and safety of drug administration in the therapy of novel coronavirus infection.

Material and methods. A search strategy for the terms “COVID-19 AND real-life”, “COVID-19 AND real-data”, “COVID-19 AND real-world” was developed to extract articles published between December 1, 2020 and March 12, 2021 from the databases: PubMed/MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and the ClinicalTrials.gov database.

Results. The search yielded 137 non-repetitive articles, 32 of them were included in the review. All randomized clinical trials (pragmatic and simplified large ones), studies of the effectiveness of laboratory diagnostic methods, medical triage, social distancing and other sanitary and epidemiological measures to cope with the epidemic were excluded.

Conclusion. High-quality, non-randomized RWD studies can enhance the external validity of registration randomized clinical trials by complementing them with a broader range of indicators, which is essential in supporting medical and public health decision-making in the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS

Real world data, observational studies, evidence-based medicine, COVID-19, coronavirus disease 2019, azithromycin, hydroxychloroquine, severe acute respiratory syndrome, traditional Chinese medicine.

Received: 02.06.2021; **in the revised form:** 10.12.2021; **accepted:** 11.03.2022

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Mishinova S.A., Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Strizheletsky V.V., Ivanov I.G. A systematic review of real-world clinical practice data in COVID-19: non-interventional studies. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (1): 145–161 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.099>.

ВВЕДЕНИЕ/ INTRODUCTION

Девятого марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия COVID-19 (англ. Corona Virus Disease 2019). На май 2021 г., по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваемости (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), в мире было зарегистрировано более 170 млн случаев COVID-19, в т.ч. почти 4 млн смертей [1]. Глобальное распространение тяжелого острого респираторного синдрома (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2, SARS-CoV-2) привело к беспрецедентному росту клинических исследований по различным медицинским технологиям, направленным на диагностику, профилактику и лечение COVID-19. Так, по данным международного реестра Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker, на май 2021 г. в мире проводится или планируется к проведению почти 3 тыс. клинических исследований. Подавляющее большинство из них – это рандомизированные клинические испытания (РКИ), которые проводят в Китае, Западной Европе и США. На долю Российской

Федерации приходится только 2,5% исследований. Более 90% составляют доклинические и клинические исследования I, II, III фаз, 7% – IV пострегистрационной фазы (согласно Coronavirus Vaccine Tracker [2]) (рис. 1).

К концу мая 2021 г. основную долю проводимых клинических испытаний составляли исследования переформатирования уже зарегистрированных по другим показаниям лекарственных средств (ЛС) на применение в популяции пациентов с COVID-19 [3]. Идеология переформатирования была сформирована с учетом опыта изучения и использования лекарств при SARS и ближневосточном респираторном синдроме (Middle East Respiratory Syndrome, MERS). Для процесса переформатирования ЛС в условиях текущей пандемии характерны следующие особенности: в его рамках не проводят доклинических исследований при COVID-19; используют данные *in vitro*, доклинических и клинических наблюдений при SARS-CoV и MERS-CoV; клинические исследования начинают сразу в популяции пациентов с SARS-CoV-2.

Безусловно, помимо переформатирования выделяют разработку абсолютно новых лекарств с новыми механизмами дей-

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Исследования реальной клинической практики могут быть реализованы быстрее, чем предрегистрационные рандомизированные клинические испытания (РКИ), что принципиально важно в условиях быстрого распространения эпидемии COVID-19 с высоким уровнем ассоциированной летальности
- ▶ Для всех нерандомизированных данных, кроме неопределенности в отношении внутренней достоверности, наиболее серьезной проблемой является вероятность систематической ошибки

Что нового дает статья?

- ▶ Основными ограничениями исследований данных реального мира (англ. real-world data, RWD) при COVID-19 были: наблюдательный характер, короткая продолжительность периода наблюдения, ретроспективный сбор данных, малый размер выборки, ограниченность административных ресурсов
- ▶ В большинстве опубликованных исследований RWD при COVID-19 использовался ретроспективный когортный дизайн с параллельными группами
- ▶ Проведение высококачественных нерандомизированных исследований в рамках RWD имеет существенное значение при поддержке принятия решений в области медицины и общественного здравоохранения в условиях пандемии COVID-19

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Неинтервенционные нерандомизированные исследования способны усилить внешнюю валидность регистрационных РКИ, дополнив их более широким спектром показателей
- ▶ Противоречивость результатов обзора внушает опасения по поводу надежности полученных в рамках RWD данных
- ▶ Необходим анализ RWD с помощью инструментов доказательной медицины

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Studies of real clinical practice can be implemented faster than pre-registration randomized clinical trials (RCTs), which is important in a rapidly spreading epidemic of COVID-19 with a high rate of associated mortality
- ▶ For all non-randomized data, except uncertainty about internal validity, the most serious problem is the probability of systematic error

What are the new findings?

- ▶ The main limitations of real-world data (RWD) studies under COVID-19 were the observational nature, short duration of observation period, retrospective data collection, small sample size, limited administrative resources
- ▶ Most published studies of RWD for COVID-19 had a retrospective cohort design with parallel groups
- ▶ High-quality, non-randomized RWD studies are essential in supporting medical and public health decision-making in the COVID-19 pandemic

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Non-interventional non-randomized studies can strengthen the external validity of registration RCTs by complementing them with a broader range of indicators
- ▶ The inconsistency in the survey results raises concerns about the reliability of the RWD data
- ▶ RWD analysis using evidence-based medicine tools is needed

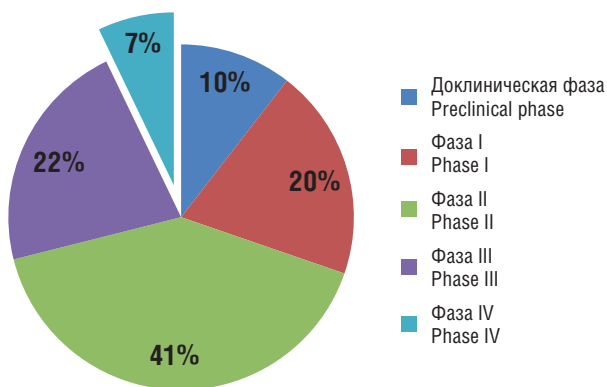


Рисунок 1. Распределение клинических исследований при COVID-19 по фазам [2]
Figure 1. Phase-based distribution of clinical trials during COVID-19 pandemic [2]

ствия именно на CoV-2 (стратегия *de novo*). При данном подходе проводят полноценные долгосрочные клинические исследования: от научного поиска, идентификации цели до доклинических и клинических исследований. Третьим направлением, также относящимся к стратегии *de novo*, считают изучение эффективности и безопасности различных видов вакцин.

Следствием выбора стратегии реформирования является как увеличение рисков возникновения серьезных нежелательных реакций, так и возникновение дефицита ЛС на рынке, прежде всего для пациентов с патологиями, при которых они используются по прямым показаниям (например, гидроксихлорохин при системной красной волчанке или ревматоидном артрите) [4].

Наиболее изучаемые группы ЛС при COVID-19 по данным Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker приведены на рисунке 2 [5].

С учетом всего вышесказанного растет интерес к исследованиям реальной клинической практики (англ. real-world data, RWD). По определению, данному Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA), RWD – это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, обычно собираемые из различных источников [6]. Такие данные могут быть получены в ходе исследований различного дизайна: большие упрощенные рандомизированные и прагматические рандомизированные клинические исследования; обсервационные исследования (ретроспективные и проспективные); когортные исследования; изучение долговременных тенденций; пострегистрационные исследования эффективности и безопасности. Проводятся они также и на базе регистров, с использованием баз данных страховых компаний, результатов анкетирования пациентов, чек-листов или индивидуальных регистрационных карт. При сборе информации широко применяются медицинские мобильные устройства и медицинские мобильные приложения [7].

Цель – описание возможных и наиболее востребованных дизайнов неинтервенционных исследований реальной клинической практики, которые позволяют получить сведения об эффективности и безопасности применения лекарственных средств в терапии новой коронавирусной инфекции.

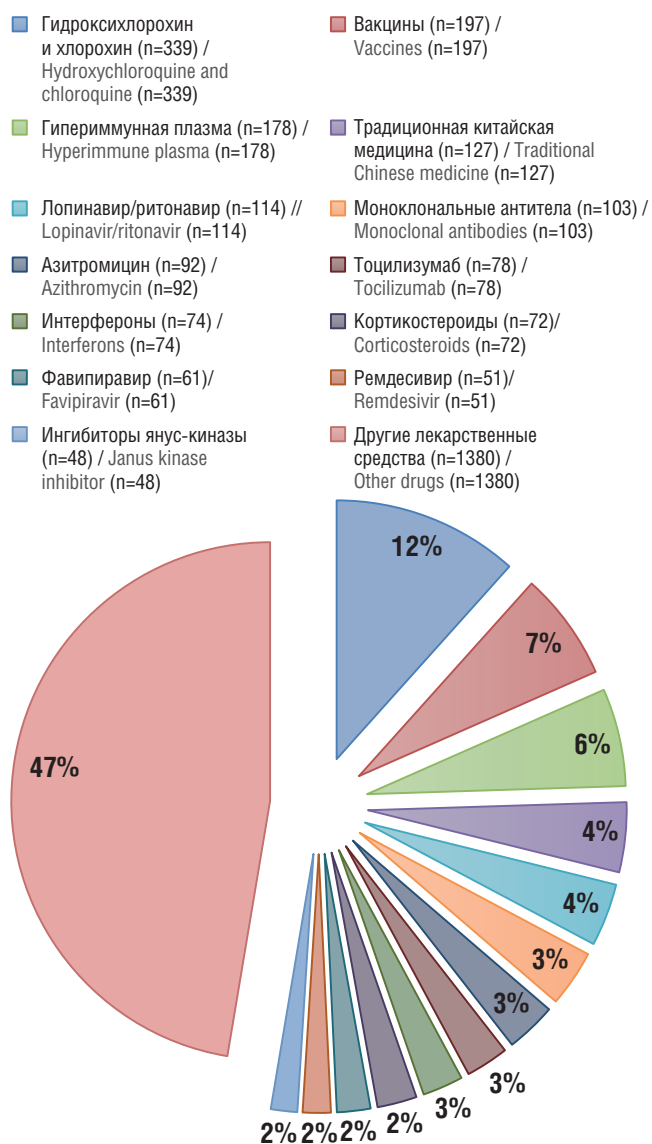


Рисунок 2. Наиболее изучаемые группы лекарственных средств при COVID-19 по данным международного реестра клинических исследований COVID-19 (Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker)

Figure 2. The most studied pharmacological classes of drugs during COVID-19 pandemic according to the Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Методология поиска / Search methodology

В целях проведения литературного обзора разработана стратегия поиска для извлечения статей, опубликованных с 1 декабря 2020 г. по 12 марта 2021 г. Поиск осуществляли по терминам “COVID-19 AND real-life”, “COVID-19 AND real-data”, “COVID-19 AND real-world” в следующих электронных базах: PubMed/MEDLINE, Кокрейновская база данных систематических обзоров (англ. Cochrane Library), а также база данных клинических исследований ClinicalTrials.gov.

Обзор проведен в соответствии с требованиями руководства по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и метаанализов (англ. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) [8].

Дизайн исследования / Study design

При извлечении данных два исследователя независимо друг от друга использовали единую матрицу для синтеза данных в программе Excel (Microsoft, США). Результаты поиска были сравне-

ны между собой: различий не идентифицировано. Рассмотрены исследования с оценкой доверительного интервала (ДИ), отношения рисков (ОР), отношения шансов (ОШ) или без нее для событий, выбранных в качестве критериев эффективности/безопасности.

В обзор были включены только нерандомизированные и неинтервенционные исследования с участием взрослых пациентов старше 18 лет с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Рассматривали полнотекстовые статьи, описывающие влияние фармакологических медицинских технологий на различные исходы COVID-19.

Из анализа исключены: рандомизированные исследования, в т.ч. большие упрощенные и прагматические, исследования эффективности средств индивидуальной защиты, методов лабораторной и инструментальной диагностики (серологических тестов, полимеразно-цепной реакции, компьютерной томографии), медицинской сортировки, социального дистанцирования, технологий цифрового отслеживания контактов и других санитарно-эпидемиологических мер по сдерживанию эпидемии, исследования влияния самоизоляции на эмоциональное состояние пациентов.

В результате было найдено 137 неповторяющихся публикаций (рис. 3). Из них 69 были исключены после просмотра заголовка и/или абстракта как не соответствующие критериям отбора. Из оставшихся 68 полнотекстовых статей были исключены эпидемиологические исследования влияния различных факторов, в т.ч. этнической принадлежности и индекса массы тела, на тяжесть течения инфекции. Кроме того, в обзор не вошли исследования с размером выборки менее 5 и периодом проведения исследования, не соответствующим периоду пандемии, а также если диагноз COVID-19 не был подтвержден лабораторно.

Таким образом, после окончательного отбора в систематический обзор включено 32 публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Общие характеристики включенных в обзор исследований приведены в **таблице 1**. Как видно, большинство из них включало разнородные группы пациентов и имело ретроспективный неинтервенционный дизайн. Среди них встречались как крупные многоцентровые исследования, так и работы, выполненные в малой выборке: одно исследование касалось пострегистрационного фармаконадзора с использованием глобальной базы данных ВОЗ по нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) (англ. The World Health Organization’s global database of individual case safety reports) VigiBase, еще одно основывалось на анкетировании пациентов о состоянии их здоровья. Всего в исследованиях участвовали 101 149 пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

В качестве источников данных чаще выступали архивы интегрированных медицинских электронных карт, собираемых и используемых несколькими медицинскими организациями. Такие архивы включают сведения об обращениях за медицинской помощью, демографические характеристики пациентов, характеристики учреждений здравоохранения и медицинского персонала, информацию об основных и сопутствующих заболеваниях, осложнениях, проведенных диагностических и лечебных процедурах, редко – данные о расходах, ассоциированных с оказанием медицинской помощи.

Оценка клинического статуса / Assessment of clinical status

Оценки эффективности соответствуют конечным точкам и периодам измерения, предусмотренным в протоколе ВОЗ по

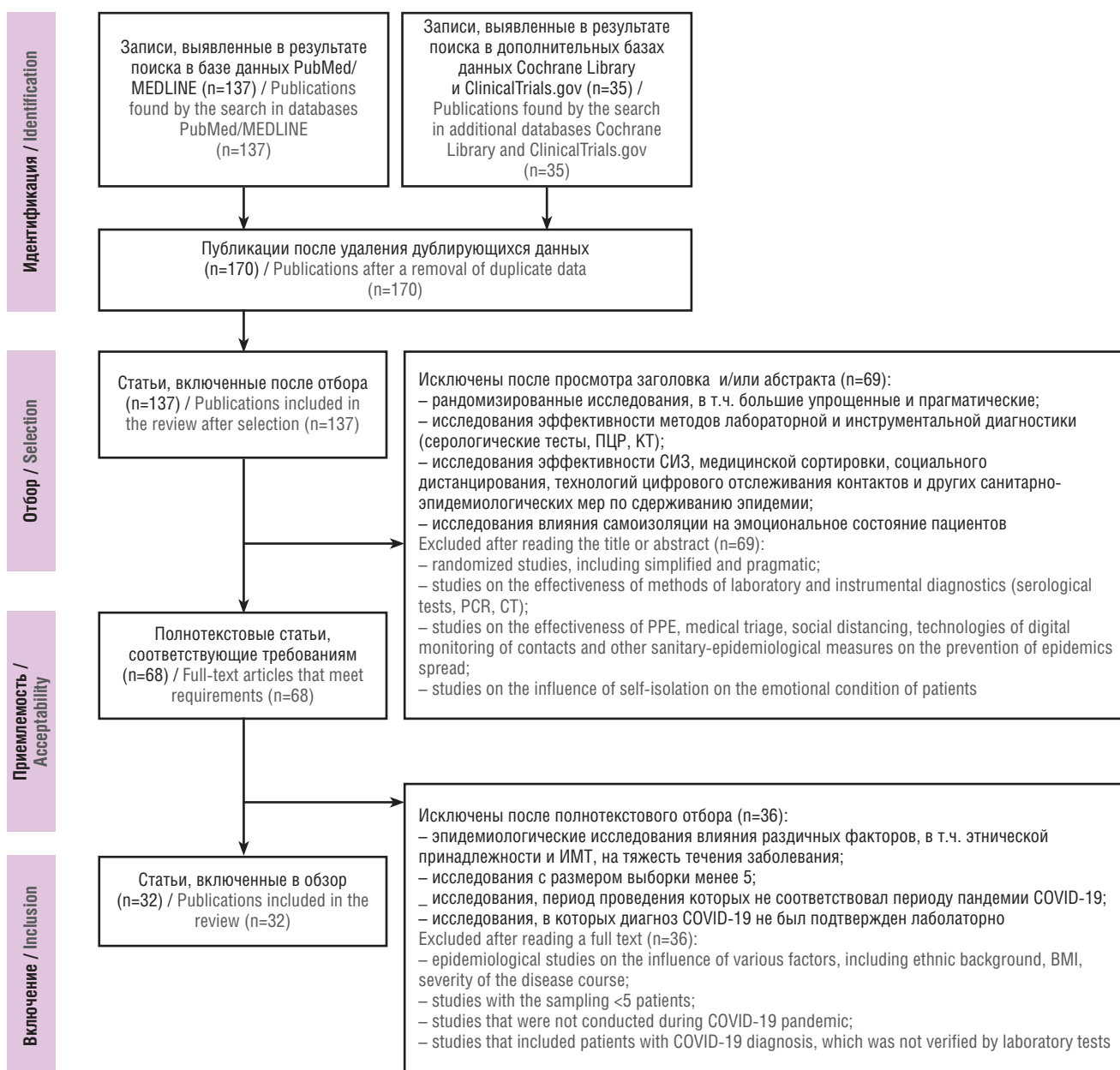


Рисунок 3. Блок-схема дизайна исследования.

ПЦР – полимеразная цепная реакция; КТ – компьютерная томография; СИЗ – средства индивидуальной защиты; ИМТ – индекс массы тела

Figure 3. Study design block-diagram

PCR – polymerase chain reaction; CT – computed tomography; PPE – personal protective equipment; BMI – body mass index

адаптивному дизайну исследований у пациентов с COVID-19. Первичной конечной точкой являлся уровень летальности, т.е. доля участников, умерших от всех причин в течение исследования, и значение показателя клинического состояния пациента в определенный момент времени [41]. Оценку клинического статуса пациента по 9-балльной порядковой шкале (англ. Ordinal Scale for Clinical Improvement) ВОЗ (табл. 2) осуществляли в 1-й день, а затем вплоть до последнего дня госпитализации (например, через 14, 28 или 60 дней). С помощью данной шкалы определяли:

- долю участников с улучшением клинического состояния не менее чем на 2 балла, например на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни;
- долю участников с улучшением клинического состояния не менее чем на 1 балл на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни;
- время до первого улучшения на 1 балл по сравнению с исходным уровнем;

- долю участников в каждой категории шкалы, например на 29-й день;
- среднее изменение оценки по отношению к исходному уровню, например на 15-й и 29-й дни.

Характеристика отдельных изучаемых лекарственных средств / Characteristics of individual studied drugs

Противомалярийные препараты

Все исследования, изучающие влияние гидроксихлорохина и хлорохина, показали отсутствие их влияния на внутригоспитальную смертность как первичную конечную точку. Так, крупное мультицентровое ретроспективное неинтервенционное когортное неконтролируемое исследование, выполненное A. Ip et al. (2020 г.), включало 2512 пациентов с подтвержденной

Таблица 1 (начало). Общие характеристики исследований реальной клинической практики по эффективности и безопасности применения лекарственных средств в терапии COVID-19

Table 1 (beginning). General characteristics of real world data studies on the effectiveness and safety of pharmaceutical drugs in patients with COVID-1

№ п/п // No.	Авторы, дата публикации / Authors, date of publication	Тип исследования / Design	Период исследования / Period	Терапия / Therapy	Расположение центров / Location of centers	Число пациентов / Number of patients
1	A. Ip et al., август 2020 г. [9] A. Ip et al., August, 2020 [9]	Мультицентровое ретроспективное неинтервенционное когортное неконтролируемое Multicenter, retrospective, non-interventional, uncontrolled cohort study	С 1 марта по 5 мая 2020 г. March 1 – May 5, 2020	Гидроксихлорохин, гидроксихлорохин + азитромицин, азитромицин, тоцилизумаб Hydroxychloroquine, hydroxychloroquine + azithromycin, azithromycin, tocilizumab	Соединенные Штаты Америки United States of America	2512
2	E. Monreal et al., октябрь 2020 г. [10] E. Monreal et al., October, 2020 [10]	Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное контролируемое когортное Single-center, retrospective, non-interventional, controlled cohort study	Нет данных No data	Метилпреднизолон ≥ 250 мг/сут Methylprednisolone ≥ 250 mg/day	Италия Italy	573
3	K. Khunti et al., март 2021 г. [11] K. Khunti et al., March, 2021 [11]	Мультицентровое ретроспективное неинтервенционное когортное Multicenter, retrospective, non-interventional cohort study	С 16 февраля по 31 августа 2020 г. February 16 – August 31, 2020	Гипогликемические лекарственные препараты Hypoglycemic drugs	Великобритания Great Britain	13 479
4	N.A. Francis et al., март 2021 г. [12] N.A. Francis et al., March, 2021 [12]	Одноцентровое проспективное неинтервенционное когортное Single-center, prospective, non-interventional cohort study	С 17 марта по 17 мая 2020 г. March 17 – May 17, 2020	Стандартное лечение Standard therapy	Великобритания Great Britain	900
5	Z. Shu et al., март 2021 [13] Z. Shu et al., March, 2021 [13]	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное когортное Multicenter, retrospective, non-interventional cohort study	С 15 января по 13 марта 2020 г. January 15 – March 13, 2020	Традиционная китайская медицина Traditional Chinese medicine	Китайская Народная Республика People's Republic of China	1788
6	J. Sun et al., апрель 2020 г. [14] J. Sun et al., April, 2020 [14]	Одноцентровое ретроспективное пострегистрационное неконтролируемое исследование безопасности Single-center, retrospective, post-registration uncontrolled safety study	С 17 января по 19 февраля 2020 г. January 17 – February 19, 2020	Стандартное лечение Standard therapy	Китайская Народная Республика People's Republic of China	217
7	X. Liu et al., сентябрь 2020 г. [15] X. Liu et al., September, 2020 [15]	Анкетирование медицинского персонала о состоянии здоровья Questionnaire survey of medical personnel on health status	С 25 января по 25 марта 2020 г. January 25 – March 25, 2020	Постконтактная профилактика тимозиновыми лекарственными препаратами Postexposure prophylaxis with thymosin drugs	Китайская Народная Республика People's Republic of China	435
8	F.H. Annie et al., ноябрь 2020 г. [16] F.H. Annie et al., November, 2020 [16]	Многоцентровое ретроспективное когортное Multicenter, retrospective cohort study	С 20 января по 14 мая 2020 г. January 20 – May 14, 2020	Гидроксихлорохин, гидроксихлорохин + азитромицин, азитромицин Hydroxychloroquine, hydroxychloroquine + azithromycin, azithromycin	Соединенные Штаты Америки United States of America	25 958
9	G. Trifirò et al., август 2020 г. [17] G. Trifirò et al., August, 2020 [17]	Многоцентровое неинтервенционное ретроспективное неконтролируемое когортное Multicenter, non-interventional, retrospective, uncontrolled cohort study	С 21 февраля по 21 апреля 2020 г. February 21 – April 21, 2020	иАПФ в виде монотерапии или в комбинации с БРА и БКК, агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов, β -блокаторы и диуретики ACE inhibitors as a monotherapy or in combination with ARB and CCB, $\alpha 2$ -adrenoreceptor agonists, β -blockers, and diuretics	Италия Italy	42 926

Таблица 1 (продолжение). Общие характеристики исследований реальной клинической практики по эффективности и безопасности применения лекарственных средств в терапии COVID-19

Table 1 (continuation). General characteristics of real world data studies on the effectiveness and safety of pharmaceutical drugs in patients with COVID-19

№ п/п // No.	Авторы, дата публикации / Authors, date of publication	Тип исследования / Design	Период исследования / Period	Терапия / Therapy	Расположение центров / Location of centers	Число пациентов / Number of patients
10	P. Garcia et al., октябрь 2020 г. [18] P. Garcia et al., October, 2020 [18]	Многоцентровое ретроспективное когортное пострегистрационное исследование безопасности Multicenter, retrospective, cohort post-registration safety study	С 1 января по 16 июня 2020 г. January 1 – June 16, 2020	Гидроксихлорохин Hydroxychloroquine	Европейский союз European Union	1754
11	M. Rubio-Rivas et al., декабрь 2020 г. [19] M. Rubio-Rivas et al., December, 2020 [19]	Одноцентровое неинтервенционное ретроспективное неконтролируемое Single-center, non-interventional, retrospective, uncontrolled study	С 17 марта по 14 апреля 2020 г. March 17 – April 14, 2020	Тоцилизумаб, тоцилизумаб + ГКС Tocilizumab, tocilizumab + GS	Испания Spain	1092
12	F. Zhou et al., март 2020 г. [20] F. Zhou et al., March, 2020 [20]	Многоцентровое ретроспективное неконтролируемое когортное Multicenter, retrospective, uncontrolled cohort study	С декабря 2019 г. по январь 2020 г. December 2019 – January 2020	Лопинавир/ритонавир, антибиотики, системные ГКС, внутривенные иммуноглобулины Lopinavir/ritonavir, antibiotics, systemic GS, intravenous immunoglobulins	Китайская Народная Республика People's Republic of China	191
13	N. Biran et al., август 2020 г. [21] N. Biran et al., August, 2020 [21]	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное когортное Multicenter, retrospective, non-interventional cohort study	С 1 марта по 22 апреля 2020 г. March 1 – April 22, 2020	Тоцилизумаб Tocilizumab	Соединенные Штаты Америки United States of America	630
14	C. Gervasoni et al., ноябрь 2020 г. [22] C. Gervasoni et al., November, 2020 [22]	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное Multicenter, retrospective, non-interventional study	С 21 февраля по 16 апреля 2020 г. February 21 – April 16, 2020	Антиретровирусная терапия ВИЧ, стандартная терапия COVID-19 Antiretroviral HIV therapy, standard therapy for COVID-19	Италия Italy	47
15	V. Russo et al., октябрь 2020 г. [23] V. Russo et al., October, 2020 [23]	Многоцентровое неинтервенционное ретроспективное Multicenter, non-interventional, retrospective study	С 15 февраля по 15 марта 2020 г. February 15 – March 15, 2020	Фондапаринукс, эноксапарин Fondaparinux, enoxaparin	Италия Italy	100
16	L. Chouchana et al., февраль 2021 г. [24] L. Chouchana et al., February, 2021 [24]	Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное Single-center, retrospective, non-interventional study	С 18 марта 2020 г. по 1 апреля 2020 г. March 18 – April 1, 2020	Лопинавир/ритонавир Lopinavir/ritonavir	Соединенные Штаты Америки United States of America	31
17	T.A. West et al., август 2020 г. [25] T.A. West et al., August, 2020 [25]	Одноцентровое ретроспективное открытое неконтролируемое исследование серии клинических случаев Single-center, retrospective, open uncontrolled study of a series of cases	С 30 марта по 11 апреля 2020 г. March 30 – April 11, 2020	Тоцилизумаб Tocilizumab	Австралия Australia	5
18	G. Cook et al., июль 2020 г. [26] G. Cook et al., July, 2020 [26]	Многоцентровое анкетирование о состоянии здоровья Multicenter survey on health status	С января по май 2020 г. January – May, 2020	Противоопухолевая терапия множественной миеломы Antitumor therapy for multiple myeloma	Европейский союз и Великобритания European Union and Great Britain	75
19	L.C. Gironi et al., декабрь 2020 г. [27] L.C. Gironi et al., December, 2020 [27]	Многоцентровое проспективное неинтервенционное Multicenter, prospective, non-interventional study	С 9 марта по 3 мая 2020 г. March 9 – May 3, 2020	Тетрациклин Tetracycline	Италия Italy	38
20	J.M. Rivera-Caravaca et al., октябрь 2020 г. [28] J.M. Rivera-Caravaca et al., October, 2020 [28]	Многоцентровый ретроспективный субанализ регистра пациентов Multicenter, retrospective subanalysis of patients' registration	С 23 марта по 2 апреля 2020 г. March 23 – April 2, 2020	Пероральные антикоагулянты Oral anticoagulants	Эквадор, Германия, Италия и Испания Ecuador, Germany, Italy, and Spain	1002

Таблица 1 (продолжение). Общие характеристики исследований реальной клинической практики по эффективности и безопасности применения лекарственных средств в терапии COVID-19

Table 1 (continuation). General characteristics of real world data studies on the effectiveness and safety of pharmaceutical drugs in patients with COVID-19

№ п/п // No.	Авторы, дата публикации / Authors, date of publication	Тип исследования / Design	Период исследования / Period	Терапия / Therapy	Расположение центров / Location of centers	Число пациентов / Number of patients
21	Q.L. Zeng et al., июнь 2020 г. [29] Q.L. Zeng et al., June, 2020 [29]	Многоцентровое ретроспективное фармакоэпидемиологическое Multicenter, retrospective pharmacoepidemiological study	С 20 января по 8 февраля 2020 г. January 20 – February 8, 2020	Стандартная терапия Standard therapy	Китайская Народная Республика People's Republic of China	149
22	C.T. Rentsch et al., февраль 2021 г. [30] C.T. Rentsch et al., February, 2021 [30]	Многоцентровое неинтервенционное контролируемое когортное Multicenter, non-interventional, controlled cohort study	С 1 марта по 31 июля 2020 г. March 1 – July 31, 2020	Эноксапарин, фондапаринукс, далтепарин, пероральные антикоагулянты прямого действия (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) Enoxaparin, fondaparinux, dalteparin, direct oral anticoagulants (apixaban, rivaroxaban, dabigatran)	Соединенные Штаты Америки United States of America	4297
23	C. Caraballo et al., сентябрь 2020 г. [31] C. Caraballo et al., September, 2020 [31]	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное Multicenter, retrospective, non-interventional study	16 апреля 2020 г. April 16, 2020	Стандартное лечение Standard therapy	Италия Italy	206
24	R. Flisiak et al., декабрь 2020 г. [32] R. Flisiak et al., December, 2020 [32]	Многоцентровое ретроспективное контролируемое неинтервенционное Multicenter, retrospective, controlled, non-interventional study	С 1 марта по 31 августа 2020 г. March 1 – August 31, 2020	Ремдесивир Remdesivir	Польша Poland	333
25	A. De Vito et al., 2021 г. [33] A. De Vito et al., 2021 [33]	Многоцентровое ретроспективное Multicenter, retrospective study	С 9 апреля по 10 ноября 2020 г. April 9 – November 10, 2020	БРА ARB	Италия Italy	306
26	В.Н. Антонов и др., 2020 г. [34] V.N. Antonov et al., 2020 [34]	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное Multicenter, retrospective, non-interventional study	С 31 мая 2020 г. по 31 августа 2020 г. May 31 – August 31, 2020	Артлегия® (олокизумаб) Artlegia® (olokizumab)	Российская Федерация Russian Federation	610
27	E. Tanriverdi et al., февраль 2021 г. [35] E. Tanriverdi et al., February, 2021 [35]	Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное кросс-секционное Single-center, retrospective, non-interventional cross-section study	С 13 марта по 20 апреля 2020 г. March 13 – April 20, 2020	Азитромицин + гидроксихлорохин Azithromycin + hydroxychloroquine	Турция Turkey	83

коронавирусной инфекцией. Уровни смертности, связанные с госпитализацией в группе больных, получающих гидроксихлорохин (ОР 1,02; 95% ДИ 0,83–1,27) или гидроксихлорохин с азитромицином (ОР 0,98; 95% ДИ 0,75–1,28), не отличались [9].

Ф.Н. Annie et al. (2020 г.) выполнили анализ интегрированно-го электронного медицинского архива пациентов с диагнозом COVID-19, получавших и не получавших гидроксихлорохин. Авторы показали отсутствие различий в общей 30-дневной смертности между группами пациентов: среди получавших препарат она составила 13,1% (n=367), среди не получавших – 13,6% (n=367) (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,62–1,46). Кроме того, исследователи продемонстрировали отсутствие статистически значимого увеличения

госпитальной смертности и смертности от аритмии при приеме только гидроксихлорохина или гидроксихлорохина в комбинации с азитромицином [16].

При анализе групп пациентов, получавших комбинации гидроксихлорохина с азитромицином или другими антибиотиками, в турецком одноцентровом кросс-секционном исследовании (E. Tanriverdi et al., 2021 г.) продемонстрировано укорочение сроков госпитализации в группе азитромицина (p=0,027) [35].

В ретроспективном контролируемом когортном исследовании J.V. Nachega et al. (2020 г.), проведенном в Демократической республике Конго среди пациентов, принимавших комбинацию хлорохина и азитромицина, смертность была значительно ниже,

Таблица 1 (окончание). Общие характеристики исследований реальной клинической практики по эффективности и безопасности применения лекарственных средств в терапии COVID-19

Table 1 (end). General characteristics of real world data studies on the effectiveness and safety of pharmaceutical drugs in patients with COVID-19

№ п/п // No.	Авторы, дата публикации / Authors, date of publication	Тип исследования / Design	Период исследования / Period	Терапия / Therapy	Расположение центров / Location of centers	Число пациентов / Number of patients
28	J.B Nacheга et al., октябрь 2020 г. [36] J.B Nacheга et al., October, 2020 [36]	Многоцентровое ретроспективное неинтервенционное контролируемое когортное Multicenter, retrospective, non-interventional, controlled cohort study	С 20 марта по 31 июля 2020 г. March 20 – July 31, 2020	Гидроксихлорохин / хлорохин + азитромицин + эноксапарин, лопинавир + ритонавир, гидроксихлорохин / хлорохин + цефалоспорины 3-го поколения + эноксапарин и ВВЛ, ремдесивир + цефалоспорины 3-го поколения + эноксапарин + витамин С и ВВЛ, гидроксихлорохин / хлорохин + лопинавир + ритонавир + цефалоспорины 3-го поколения + эноксапарин + дексаметазон и ВВЛ Hydroxychloroquine / chloroquine + azithromycin + enoxaparin, lopinavir + ritonavir, hydroxychloroquine / chloroquine + 3 rd generation cephalosporins + enoxaparin and AV, remdesivir + 3 rd generation cephalosporins + enoxaparin + vitamin C and AV, hydroxychloroquine / chloroquine + lopinavir + ritonavir + 3 rd generation cephalosporins + enoxaparin + dexamethasone and assisted ventilation	Демократическая Республика Конго Democratic Republic of the Congo	766
29	V. Gore et al., февраль 2021 г. [37] V. Gore et al., February, 2021 [37]	Ретроспективное неинтервенционное контролируемое Retrospective, non-interventional controlled study	Нет данных No data	Тоцилизумаб Tocilizumab	Индия India	25
30	M. Karolyi et al., август 2020 г. [38] M. Karolyi et al., August, 2020 [38]	Одноцентровое проспективное неинтервенционное контролируемое Single-center, prospective, non-interventional controlled study	С 1 марта по 26 апреля 2020 г. March 1 – April 26, 2020	Гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир Hydroxychloroquine, lopinavir + ritonavir	Австрия Austria	156
31	C. Garcia-Vidal et al., март 2021 г. [39] C. Garcia-Vidal et al., March, 2021 [39]	Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное Single-center, retrospective non-interventional study	С 1 июня по 30 сентября 2020 г. June 1 – September 30, 2020	Ремдесивир Remdesivir	Испания Spain	123
32	R. Hughes et al., декабрь 2020 г. [40] R. Hughes et al., December, 2020 [40]	Ретроспективное неинтервенционное неконтролируемое Retrospective, non-interventional uncontrolled study	С 1 января по 13 июля 2020 г. January 1 – July 13, 2020	Окрелизумаб Ocrelizumab	Соединенные Штаты Америки United States of America	357

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ГКС – глюкокортикостероиды; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВВЛ – вспомогательная вентиляция легких.

Note. ACE – angiotensin-converting enzyme; BRA – angiotensin II receptor blocker; CCB – calcium channel blockers; GS – glucocorticosteroids; HIV – human immunodeficiency virus; AV – assisted ventilation.

чем у тех, кто не принимал указанные ЛС (11,0 и 29,2% соответственно, $p < 0,001$). Смертность среди больных, получавших кислородотерапию, была выше, чем среди тех, кто ее не получал (37,6% и 2,1% соответственно, $p < 0,001$). У пациентов, которые получали комбинацию хлорохина и азитромицина, риск смерти снижался на 74% по сравнению с теми, кто ее не получал (ОР 0,26; 95% ДИ 0,16–0,42). Однако дополнительный анализ

не выявил статистически значимой разницы в риске смерти (ОР 0,65; 95% ДИ 0,35–1,20; $p = 0,166$) при сравнении использования комбинации хлорохина и азитромицина с другими схемами лечения [36].

В рамках пострегистрационного исследования 1754 отчетов, поступивших в глобальную базу VigiBase при применении гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19, P. Garcia et al. (2020 г.)

Таблица 2. Шкала оценки клинического статуса Всемирной организации здравоохранения

Table 2. The World Health Organization's Ordinal Scale for Clinical Improvement

Статус пациента / Patient's status	Описание / Description	Балл / Score
Неинфицированный / Non-infected	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции / No clinical and virologic signs of infection	0
Амбулаторный* / Outpatient*	Нет ограничения повседневной деятельности / No limitation of routine activities	1
	Ограничения повседневной деятельности / Limitation of routine activities	2
Стационарный (заболевание в легкой форме) / Inpatient (mild form)	Госпитализация без оксигенотерапии** / Hospitalization without oxygen therapy**	3
	Применение кислородной маски или назальной канюли / Application of oxygen supply mask and nasal canula	4
Стационарный (заболевание в тяжелой форме) / Inpatients (severe form)	Неинвазивная ИВЛ или высокопоточная оксигенотерапия / Noninvasive CMV or high-flow oxygen therapy	5
	Интубация или механическая вентиляция / Intubation or mechanical ventilation	6
	ИВЛ + дополнительные методы жизнеобеспечения: вазопрессоры, ЭКМО / CMV + additional methods of life support: vasopressors, ECMO	7
Скончавшийся / Dead	Летальный исход / Lethal outcome	8

Примечание. * Определяется как пациент, не находящийся в стационаре или готовый к выписке. ** Определяется как насыщение крови кислородом 94% и выше на атмосферном воздухе. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Note: * A patient who does not receive inpatient treatment or who is ready for discharge. ** Blood saturation with oxygen $\geq 94\%$ in natural ambient air pressure. CMV – continuous mandatory ventilation; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation.

идентифицировали 56 спонтанных сообщений о психических нарушениях, часть из которых имели критерии серьезности, включая 4 завершённых самоубийства, 3 случая умышленного самоповреждения и 12 случаев психотических расстройств с галлюцинациями. По сравнению с ремдесивиром, тоцилизумабом или лопинавиром/ритонавиром, использование гидроксихлорохина было связано с повышенным риском психических расстройств (ОШ 6,27; 95% ДИ 2,74–14,35). До 2020 г. самоубийства были основной причиной смерти среди всех НЛР, связанных с приемом гидроксихлорохина, далее следовали кардиомиопатии и дыхательная недостаточность [18].

Стероидные противовоспалительные препараты

Результаты исследований подтвердили положительное влияние глюкокортикостероидов (ГКС) на снижение показателей внутрибольничной смертности.

Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное контролируемое когортное исследование, выполненное E. Mongreal et al. (2020 г.), с участием 573 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией оценивало эффективность метилпреднизолона в высоких дозировках (250 мг/сут и более) со стандартной дозировкой (1,5 мг/кг/сут). После корректировки по исходным характеристикам смертность среди больных в первой группе была выше (скорректированное ОШ 2,46; 95% ДИ 1,59–3,81; $p < 0,001$), но риск развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) был одинаковым между группами [10].

В одноцентровом исследовании M. Rubio-Rivas (2020 г.) у пациентов с тяжелой формой COVID-19, получавших тоцилизумаб из-за синдрома системного иммунного воспалительного ответа, использование ГКС в дополнение к терапии тоцилизумабом показало положительный эффект в предотвращении внутрибольничной смертности. Применение ГКС в сочетании с тоцилизумабом было определено как фактор, снижающий смертность (ОР 0,26; $p < 0,001$) у таких тяжелых пациентов [19].

Гипогликемические препараты

Анализ регистра пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, проведенный K. Khunti et al. (2021 г.), показал, что в контексте пандемии COVID-19 нет четких показаний для изменения назна-

чения гипогликемических ЛС. Соотношение рисков смерти у пациентов, получающих метформин, составило 0,77 (95% ДИ 0,73–0,81), инсулин – 1,42 (95% ДИ 1,35–1,49), меглитиниды – 0,75 (95% ДИ 0,48–1,17), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – 0,82 (95% ДИ 0,74–0,91), тиазолидиндионы – 0,94 (95% ДИ 0,82–1,07), препараты сульфонилмочевины – 0,94 (95% ДИ 0,89–0,99), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 – 0,94 (95% ДИ 0,83–1,07), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 1,07 (95% ДИ 1,01–1,13), ингибиторы α -глюкозидазы – 1,26 (95% ДИ 0,76–2,09) [11].

Традиционная китайская медицина

Традиционные китайские ЛС растительного происхождения в качестве монотерапии или как компонент политерапии получили неоднозначные оценки экспертов во всем мире. В исследовании Z. Shu et al. (2021 г.) смертность в группе пациентов, принимавших ЛС китайской традиционной медицины в дополнение к стандартной терапии, составила 3,8%, в группе только стандартной терапии – 17%. Добавление ЛС китайской традиционной медицины ассоциировалось со снижением смертности на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,23–0,77) среди всех случаев COVID-19 и на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,76) среди тяжелобольных [13].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

При изучении влияния блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на риски смертности от всех причин и риски заражения COVID-19 выводы оказались противоречивыми.

В рамках масштабного многоцентрового анализа регистра пациентов с новой коронавирусной инфекцией, выполненного G. Trifirò et al. (2020 г.), было оценено влияние предшествующей терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) на увеличение риска смерти от всех причин. Авторы показали, что среди более чем 40 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 риски смерти у принимавших иАПФ (ОР 0,97; 95% ДИ 0,89–1,06) или БРА (ОР 0,98; 95% ДИ 0,89–1,06) по сравнению с блокаторами кальциевых каналов оказались сравнимыми [17].

В результате анализа Йельского регистра пациентов с сердечной недостаточностью C. Caraballo et al. (2020 г.) определили, что

менее 4% больных (900 из 26 703) имели симптомы, соответствующие критериям диагноза новой коронавирусной инфекции, после чего им было проведено тестирование на COVID-19. Среди протестированных пациентов 23% имели положительные результаты. Было отмечено, что по сравнению с больными, принимавшими иАПФ и БРА, у пациентов, не использующих эти препараты, вероятность COVID-19 на 50% выше. Полученные данные могут указывать на то, что прием иАПФ и БРА не увеличивает риск заражения COVID-19 у больных с сердечной недостаточностью, и поддерживают мнение о необходимости продолжения приема иАПФ и БРА такими пациентами во время пандемии [31].

Результаты исследования A. De Vito et al. (2021 г.) показывают, что в ограниченных коллективах (таких как, например, дома престарелых) прием БРА увеличивает риск заражения SARS-CoV-2. Из 452 участников 144 (31,7%) были мужчинами, средний возраст составил 82,2±8,6 года. Пациентов с положительным мазком на SARS-CoV-2 было 306 (67,4%). Значительная разница в количестве инфицированных и не зараженных SARS-CoV-2 (18,6% и 9,5% соответственно, $p=0,012$) наблюдалась среди тех, кто постоянно лечился БРА II. Напротив, не было никакой разницы в доле тех, кто получал иАПФ (21,2% и 23,6%, $p=0,562$). Кроме того, прием БРА в качестве постоянной терапии был независимым предиктором риска инфицирования (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,03–3,72; $p=0,041$) [33].

Моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6 или интерлейкину 6

Исследования реальной клинической практики подтверждают существование связи между фактом назначения биологических препаратов и снижением смертности среди пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции.

В обсервационном исследовании N. Biran et al., опубликованном в августе 2020 г., среди больных COVID-19, нуждавшихся в госпитализации в отделения интенсивной терапии (ОИТ) и получавших тоцилизумаб, наблюдалось снижение смертности: общая медиана выживаемости с момента поступления (23 дня) не была достигнута среди пациентов, принимавших препарат, и составила 19 дней (95% ДИ 16–26) у тех, кто не получал тоцилизумаб (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,89; $p=0,0027$). В первичном многовариантном регрессионном анализе Кокса была отмечена ассоциация между получением тоцилизумаба и снижением смертности, связанной с госпитализацией (ОР 0,64; 95% ДИ 0,47–0,87; $p=0,0040$). Аналогичные связи с приемом тоцилизумаба были отмечены среди подгрупп, нуждающихся в механической вентиляции легких и с исходным уровнем С-реактивного белка (СРБ) 15 мг/дл и выше [21].

T.A. West et al. (2020 г.) выполнили одноцентровое ретроспективное описание 5 клинических случаев заболевания COVID-19 среди пациентов мужского пола в возрасте от 46 до 74 лет с исходным уровнем СРБ более 100 мг/л, госпитализированных в ОИТ. Результаты подтвердили пользу применения тоцилизумаба для лечения больных COVID-19 с тяжелой пневмонией. Первичными конечными точками эффективности были дни с момента начала введения тоцилизумаба до ключевых клинических событий (например, перевод из ОИТ в палату, прекращение кислородотерапии, выписка из стационара, снижение СРБ на 25% и 50%, рентгенологическое улучшение) [25].

По сообщению В.Н. Антонова и др. (2020 г.), применение олокизумаба при новой коронавирусной инфекции продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели. Различия в длительности кислородотерапии после

назначения препарата Артлегиа® при группировке пациентов по результатам компьютерной томографии статистически значимы ($p<0,001$), а динамика уровня СРБ при приеме олокизумаба ($n=610$) показывала выраженную тенденцию к снижению в 89,8% случаев в сравнении с 21,9% у больных на стандартной терапии ($n=511$) [34].

Моноклональные антитела к CD-6

По результатам исследования V. Gore et al. (2021 г.), разовая доза итализумаба ускоряла выздоровление у взрослых пациентов с COVID-19 за счет контроля гиперактивации иммунитета. Клиническое улучшение характеризовалось снижением маркеров воспаления (ферритин – на 55,61%, интерлейкин 6 – на 85,4%, СРБ – на 87%), прекращением подачи кислорода, сокращением продолжительности пребывания в больнице и снижением числа баллов по шкале оценки клинического статуса ВОЗ. Пациенты, которым требовалась инвазивная вентиляция легких, исключались из исследования [37].

Моноклональные антитела к CD-20

R. Hughes et al. (2020 г.) в ходе анализа регистра пациентов с рассеянным склерозом (РС) выявили 357 больных с подтвержденным COVID-19, 48 (13,4%) из них получали окрелизумаб и 12 (25%) были госпитализированы, 1 умер (2,1%). Больные РС, принимавшие окрелизумаб, имели преимущественно легкую или среднюю степень тяжести COVID-19, при этом большинство не нуждалось в госпитализации. Показатели летальности среди пациентов с РС, получавших окрелизумаб, были в пределах опубликованных диапазонов для населения в целом и других когорт с РС [40].

Противовирусная терапия

Все исследования лопинавира/ритонавира отразили неудовлетворительный профиль безопасности данных ЛС и отсутствие их влияния на смертность при COVID-19.

В многоцентровом ретроспективном исследовании 47 пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и доказанной или вероятной инфекцией SARS-CoV-2 C. Gervasoni et al. (2020 г.) выявили, что риск тяжелого течения заболевания у больных с ВИЧ ниже, чем в общей популяции пациентов с COVID-19. Риск смерти или госпитализации в ОИТ у ВИЧ-инфицированных ниже, с учетом того что в основном это были мужчины (76%), средний возраст которых составлял 51±11 лет. Половина из них получала лечение препаратами, которые в настоящее время рассматриваются как потенциальные средства лечения инфекции SARS-CoV-2 (гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, дарунавир/кобицистат). Другое возможное объяснение более благоприятного клинического исхода, наблюдаемого у пациентов с ВИЧ, заключается в том, что, несмотря на эффективность антиретровирусной терапии, у них, возможно, имелся иммунодефицит, на фоне которого не происходило прогрессирование заболевания до серьезного цитокинового шторма [22].

В исследовании L. Chouchana et al. (2021 г.) оценивали концентрацию лопинавира в плазме крови у 31 пациента с COVID-19, которые получали лопинавир/ритонавир в период с 18 марта по 1 апреля 2020 г. Показатели оказались в 4,6 раза выше по сравнению со средней плазменной концентрацией лопинавира/ритонавира при ВИЧ, вследствие чего риски НЛР со стороны печени или желудочно-кишечного тракта возрастали. Однако для противовирусной активности против SARS-CoV-2, как предполагалось

in vivo, требуется именно высокая концентрация ЛС в плазме. Поэтому авторы заключили, что не следует снижать дозу лопинавира при условии его хорошей переносимости [24].

В работе, описывающей эффективность и безопасность противовирусного лечения гидроксихлорохином или лопинавиром/ритонавиром в реальной когорте пациентов с COVID-19, M. Karolyi et al. (2020 г.) показали, что среди пациентов с тяжелой формой заболевания, получавших противовирусную терапию, не обнаружено значимой разницы в смертности между группами гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира (15% и 8,5% соответственно, $p=0,418$), а также в частоте госпитализации в ОИТ (20% и 12,8%, $p=0,47$) [38].

J. Sun et al. (2020 г.) с помощью госпитальной системы фармаконадзора (англ. China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS) провели ретроспективный анализ 217 пациентов с COVID-19, госпитализированных в Первую больницу города Чанша в Китае с 17 января по 29 февраля 2020 г. Распространенность НЛР при применении противовирусных ЛС (умифеновир, лопинавир/ритонавир) составила 37,8%, преобладали желудочно-кишечные расстройства и нарушения со стороны печени (23% и 13,8% соответственно). Развитие НЛР было ассоциировано с применением лопинавира/ритонавира и умифеновира в 63,8% и 18,1% случаев соответственно. У 96,8% больных НЛР возникали в течение 14 дней после госпитализации [14].

Согласно практическому опыту C. Garcia-Vidal et al. (2021 г.) использование ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 было связано с низким уровнем смертности и хорошим профилем безопасности. Среди 242 госпитализированных больных COVID-19 ремдесивир получали 123 (50,8%), при этом 56,9% принимали хотя бы одно другое противовоспалительное ЛС. Показатели потребности в госпитализации в ОИТ, потребности в искусственной вентиляции легких и 30-дневной летальности в группе ремдесивира составили 19,5%, 7,3% и 4,1% соответственно [39].

Анализ польской национальной интегрированной базы медицинских данных пациентов с COVID-19 (SARSTer), проведенный R. Flisiak et al. (2020 г.), подтвердил, что терапия ремдесивиром связана с клиническим улучшением, определяемым как снижение тяжести заболевания на 2 пункта по шкале оценки клинического статуса ВОЗ к 21-му дню по сравнению с группой лопинавира/ритонавира (86% и 71% соответственно, $p=0,001$) [32].

Препараты, влияющие на гемостаз

Профилактическая антикоагулянтная терапия является действенным методом снижения риска смертности от COVID-19.

V. Russo et al. (2020 г.), оценивая клиническое влияние профилактики венозной тромбоземболии фондапаринуксом по сравнению с эноксапарином, подтвердили гипотезу о безопасном и эффективном применении фондапаринукса среди госпитализированных больных COVID-19. В рамках проведенного исследования 100 пациентов разделили на две однородные по демографическим, лабораторным и клиническим характеристикам группы. При медиане наблюдения 28 дней (межквартильный размах 12–45) в группах фондапаринукса и эноксапарина не было продемонстрировано статистически значимой разницы в количестве венозных тромбоземболий (14,5% и 5,3% соответственно, $p=0,20$), кровотечений (3,2% и 5,3%, $p=0,76$), ОРДС (17,7 и 15,8%, $p=0,83$) и внутрибольничной смертности (9,7% и 10,5%, $p=0,97$) [23].

В исследовании J.M. Rivera-Caravaca et al. (2020 г.) из 1002 пациентов, включенных в международный регистр HOPE COVID-19 (англ. Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19), 110 при-

нимали оральные антикоагулянты (ОАК) при поступлении: 74,5% получали терапию антагонистами витамина К, 25,5% – пероральными ОАК, в основном при фибрилляции предсердий. Из этих пациентов 67,9% умерли во время госпитализации, что продемонстрировало увеличение риска смерти по сравнению с больными без предшествующей антикоагулянтной терапии (ОР 1,53; 95% ДИ 1,08–2,16). Именно респираторная недостаточность (ОР 6,02; 95% ДИ 2,18–16,62), синдром системного воспалительного ответа (ОР 2,29; 95% ДИ 1,34–3,91) и индекс коморбидности Чарльсона от 1 до 3 (ОР 1,24; 95% ДИ 1,03–1,49) были основными факторами риска смерти у пациентов, ранее получавших ОАК [28].

Общенациональное когортное исследование с участием 4297 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 провели C.T. Rentsch et al. (2021 г.) на базе крупнейшей интегрированной медицинской системы здравоохранения США. Авторы показали, что профилактическая антикоагулянтная терапия снижает риск 30-дневной смертности на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,66–0,81). Доказательства пользы были наиболее убедительными среди больных, не поступивших в ОИТ в течение первых 24 ч от начала госпитализации. Кроме того, тяжелое кровотечение, определяемое потребностью в переливании крови, было относительно редким событием и не было связано с получением профилактических доз антикоагулянтов [30].

Тетрациклин

В многоцентровом проспективном обсервационном исследовании L. Cristina et al. (2020 г.) участвовали пациенты с легкой степенью тяжести COVID-19, не нуждавшиеся в госпитализации. В период вспышки заболеваемости COVID-19 больные наблюдались теледерматологом в домашних условиях и получали системное лечение дерматологических заболеваний с помощью тетрациклина. Было набрано около 38 взрослых амбулаторных пациентов от 21 до 67 лет. Во время лечения тетрациклином симптомы COVID-19 исчезли у всех участников в течение 10 дней. Авторы подтвердили идею о том, что тетрациклин оказывает не прямое противовирусное действие, опосредованное иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиапоптотическими и антиоксидантными свойствами данного ЛС [27].

Профилактика и прогнозирование клинического течения инфекции / Prevention and prediction of the clinical course of infection

Q.L. Zeng et al. (2020 г.) провели первое крупномасштабное многоцентровое ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в которое были включены в общей сложности 149 пациентов с COVID-19 из 12 центров в провинциях Хэнань и Шэньси. Демографические, эпидемиологические и клинические данные были извлечены из электронных медицинских карт и записаны в заранее разработанные формы индивидуальных регистрационных карт. Основными конечными точками являлись смерть от всех причин, период выделения SARS-CoV-2 и длительность госпитализации, которые оказались одинаковыми в группах противовирусного лечения и поддерживающей терапии ($p>0,05$) [29].

Анкетирование 435 медицинских работников больницы города Ухань, получавших или не получивших тимозиновые ЛС в профилактических целях, выполненное X. Liu et al. (2020 г.), не показало очевидного профилактического эффекта тимозина на вероятность заболевания COVID-19, будь то предконтактная или постконтактная профилактика со стороны медицинского персонала. Вместе с тем у 3,7% сотрудников в ответ на введение ЛС была отмечена лихорадка ($>37,3^\circ\text{C}$) [15].

В работе N.A. Francis et al. (2021 г.) продемонстрировано, что основными предикторами клинического ухудшения были возраст (ОР 1,04; 95% ДИ 1,02–1,06), опухолевые заболевания в анамнезе (ОР 2,87; 95% ДИ 1,41–5,82), психические заболевания (ОР 1,76; 95% ДИ 1,02–3,04), тяжелое нарушение функции почек (для уровня экспрессии гена рецептора эпидермального фактора роста менее 30% – ОР 9,09; 95% ДИ 2,01–41,09) и положительный результат теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 (ОР 2,0; 95% ДИ 1,11–3,60) [12].

В многоцентровом китайском исследовании F. Zhou et al. (2020 г.) с участием 191 пациента показано, что увеличение шансов неблагоприятного исхода COVID-19 ассоциировано с возрастом (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,03–1,17 за каждый год жизни, $p=0,0043$), количеством баллов по шкале оценки органной дисфункции (англ. Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) ($p<0,0001$) и уровнем D-димера при поступлении более 1 мкг/мл ($p=0,0033$) [20].

По данным, полученным G. Cook et al. (2020 г.), пациенты с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой имеют высокие риски неблагоприятного исхода COVID-19. Однако среди умерших с симптомами COVID-19 54,8% были с недавно диагностированной множественной миеломой и 50% – с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой, что может отражать большее влияние индуцированной опухолью иммуносупрессии на инфекционные риски в популяции пациентов с недавно диагностированной множественной миеломой [26].

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Исследования реальной клинической практики, которые часто могут быть реализованы быстрее, чем предрегистрационные РКИ, позволяют в более короткие сроки получить данные об эффективности и безопасности новых медицинских технологий, что принципиально важно в условиях быстрого распространения эпидемии с высоким уровнем ассоциированной летальности [42]. Однако противоречивость результатов внушает определенные опасения по поводу надежности данных, полученных в рамках RWD [43]. Необходим анализ RWD с помощью инструментов доказательной медицины и получения валидного показателя RWD или RWE (англ. real-world evidence). RWE – это клиническое свидетельство об использовании и потенциальных выгодах или рисках ЛС, полученное в результате анализа RWD [44].

Для всех нерандомизированных данных, кроме неопределенности в отношении внутренней достоверности, наиболее серьезной проблемой является вероятность систематической ошибки, величина которой зависит от дизайна исследования и качества собранной информации (формат данных, наличие пропущенных данных, структурирование и возможность редактирования без «документального следа») [42].

В большинстве опубликованных исследований использовался когортный дизайн с параллельными группами. Однако в рамках этого дизайна было множество различных подвариантов, многие

из которых, как известно, приводят к существенным ошибкам. Основными ограничениями исследований были их наблюдательный характер, короткая продолжительность периода наблюдения, ретроспективный сбор электронных данных, малый размер выборки в рамках одного центра, ограниченность административных и кадровых ресурсов. Наконец, исследования имеют ограничения, присущие любому регистру, в котором отсутствует высокая степень детализации.

Следует также отметить возможность влияния других терапевтических средств, действие которых не оценивалось в рамках проведенных исследований, и тяжести течения заболевания, а также вероятность ошибки ввода данных. На сроки нахождения пациента в стационаре влияет возможность выписки без наличия отрицательного результата ПЦР-теста. Кроме того, на начальном этапе пандемии все больные получали почти одинаковые схемы лечения (например, гидроксихлорохин), со временем переход на новые стратегии в различных странах происходил неравномерно.

К инструментам преодоления систематических ошибок и поддержания репрезентативности следует отнести обеспечение формирования основы выборки (англ. sampling frame), стратификацию, кластеризацию и неравные веса наблюдений. Для минимизации ошибок неверной классификации воздействия или исхода могут использоваться алгебраические методы валидации данных электронных медицинских карт, анализ чувствительности, регрессионная калибровка и вероятностное сопоставление медицинских записей. Самыми распространенными методами борьбы с конфаундингом по показаниям, противопоказаниям, функциональному статусу здоровья, доступу к системе здравоохранения являются стратификация и регрессионное моделирование [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведение высококачественных нерандомизированных исследований в рамках RWD имеет существенное значение при поддержке принятия решений в области медицины и общественного здравоохранения в условиях пандемии COVID-19. Основным их преимуществом является то, что сбор информации осуществляется в реально существующей гетерогенной популяции пациентов, отражающей текущую повседневную практику оказания медицинской помощи больным с конкретной нозологией. Такие исследования позволяют получить данные, которые невозможно получить в рамках предрегистрационных РКИ ввиду возможных ограничений внешней валидности, – например, в случае определения превосходства близких по фармакологическим свойствам ЛС из одной группы для выявления редких нежелательных событий, долгосрочных результатов лечения. Являясь основным источником доказательств, описывающих симптомы и характеристики пациентов, которые влияют на идентификацию факторов риска заболеваемости и смертности, они способны усилить внешнюю валидность регистрационных РКИ, дополнив их более широким спектром показателей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Situation updates. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic> (дата обращения 29.11.2021).
2. Coronavirus Vaccine Tracker. URL: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> (дата обращения 29.11.2021).

3. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (3): 1–11. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-3-14-24>.
4. Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешенных к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструк-

- ции по применению: фокус на COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2020; 4S: 120–9. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129>.
5. Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. URL: <https://www.covid-trials.org/> (дата обращения 29.11.2021).
6. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. URL: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (дата обращения 29.11.2021).
7. Колбин А.С. (ред.) Исследования реальной клинической практики. М.: Издательство ОКИ; 2020: 208 с.
8. PRISMA transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. URL: <http://www.prisma-statement.org/> (дата обращения 29.11.2021).
9. Ip A., Berry D.A., Hansen E., et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – an observational study. *PLoS One*. 2020; 15 (8): e0237693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237693>.
10. Monreal E., Sainz de la Maza S., Natera-Villalba E., et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40 (4): 761–9. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1>.
11. Khunti K., Knighton P., Zaccardi F., et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (5): 293–303. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4).
12. Francis N.A., Stuart B., Knight M., et al. Predictors of clinical deterioration in patients with suspected COVID-19 managed in a 'virtual hospital' setting: a cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11 (3): e045356. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045356>.
13. Shu Z., Chang K., Zhou Y., et al. Add-On Chinese Medicine for Coronavirus Disease 2019 (ACCORD): a retrospective cohort study of hospital registries. *Am J Chin Med*. 2021; 49 (3): 543–75. <https://doi.org/10.1142/S0192415X21500257>.
14. Sun J., Deng X., Chen X., et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108 (4): 791–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>.
15. Liu X., Liu Y., Wang L., et al. Analysis of the prophylactic effect of thymosin drugs on COVID-19 for 435 medical staff: a hospital-based retrospective study. *J Med Virol*. 2021; 93 (3): 1573–80. <https://doi.org/10.1002/jmv.26492>.
16. Annie F.H., Sirbu C., Frazier K.R., et al. Hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: real-world experience assessing mortality. *Pharmacotherapy*. 2020; 40 (11): 1072–81. <https://doi.org/10.1002/phar.2467>.
17. Trifirò G., Massari M., Da Cas R., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of death in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective Italian cohort study of 43,000 patients. *Drug Saf*. 2020; 43 (12): 1297–308. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5>.
18. Garcia P., Revet A., Yroni A., et al. Psychiatric disorders and hydroxychloroquine for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a VigiBase study. *Drug Saf*. 2020; 43 (12): 1315–22. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01013-3>.
19. Rubio-Rivas M., Ronda M., Padullas A., et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis*. 2020; 101: 290–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1486>.
20. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
21. Biran N., Ip A., Ahn J., et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (10): e603–12. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0).
22. Gervasoni C., Meraviglia P., Riva A., et al. Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (16): 2276–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa579>.
23. Russo V., Cardillo G., Viggiano G.V., et al. Fondaparinux use in patients with COVID-19: a preliminary multicenter real-world experience. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020; 76 (4): 369–71. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000893>.
24. Chouchana L., Boujaafar S., Gana I., et al. plasma concentrations and safety of lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients. *Ther Drug Monit*. 2021; 43 (1): 131–5. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000838>.
25. Tsukamoto M., Suzuki K., Tsunoda K., et al. Value of labial salivary gland histopathology for diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with anti-centromere antibody positivity. *Int J Rheum Dis*. 2020; 23 (8): 1024–9. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13895>.
26. Cook G., Ashcroft A.J., Pratt G., et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with multiple myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. *Br J Haematol*. 2020; 190 (2): e83–6. <https://doi.org/10.1111/bjh.16874>.
27. Gironi L.C., Damiani G., Zavattaro E., et al. Tetracyclines in COVID-19 patients quarantined at home: literature evidence supporting real-world data from a multicenter observational study targeting inflammatory and infectious dermatoses. *Dermatol Ther*. 2021; 34 (1): e14694. <https://doi.org/10.1111/dth.14694>.
28. Rivera-Caravaca J.M., Núñez-Gil I.J., Vivas D., et al. Clinical profile and prognosis in patients on oral anticoagulation before admission for COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51 (1): e13436. <https://doi.org/10.1111/eci.13436>.
29. Zeng Q.L., Li G.M., Ji F., et al. Clinical course and treatment efficacy of COVID-19 near Hubei Province, China: a multicentre, retrospective study. *Transbound Emerg Dis*. 2020; 67 (6): 2971–82. <https://doi.org/10.1111/tbed.13674>.
30. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L., et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021; 372: n311. <https://doi.org/10.1136/bmj.n311>.
31. Caraballo C., McCullough M., Fuery M.A., et al. COVID-19 infections and outcomes in a live registry of heart failure patients across an integrated health care system. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0238829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238829>.
32. Flisiak R., Zarębska-Michaluk D., Berkan-Kawińska A., et al. Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer study. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131 (1): 103–10. <https://doi.org/10.20452/pamw.15735>.
33. De Vito A., Geremia N., Princic E., et al. Does angiotensin II receptor blockers increase the risk of SARS-CoV-2 infection? A real-life experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (1): 523–6. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24424.
34. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыtkова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 148–54. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>.
35. Tanriverdi E., Çörtük M., Yildirim B.Z., et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in COVID-19 patients: Turkish experience with real-life data. *Turk J Med Sci*. 2021; 51 (1): 10–5. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-82>.
36. Nachega J.B., Ishoso D.K., Otokoye J.O., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in Africa: early insights from the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103 (6): 2419–28. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1240>.
37. Gore V., Kshirsagar D.P., Bhat S.M., et al. Itolizumab treatment for cytokine release syndrome in moderate to severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: clinical outcomes, a retrospective study. *J Assoc Physicians India*. 2021; 69 (2): 13–8.

38. Karolyi M., Pawelka E., Mader T., et al. Hydroxychloroquine versus lopinavir/ritonavir in severe COVID-19 patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133 (7): 284–91. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01720-y>.

39. Garcia-Vidal C., Meira F., Cózar-Llistó A., et al. Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Quimioter.* 2021; 34 (2): 136–40. <https://doi.org/10.37201/req/018.2021>.

40. Hughes R., Whitley L., Fitovski K., et al. COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 49: 102725. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102725>.

41. WHO R&D Blueprint. Novel coronavirus. COVID-19 therapeutic trial synopsis. URL: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf (дата обращения 29.11.2021).

42. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об

иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 13 (2): 270–4. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274>.

43. Franklin J.M., Lin K.J., Gatto N.M., et al. Real-world evidence for assessing pharmaceutical treatments in the context of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109 (4): 816–28. <https://doi.org/10.1002/cpt.2185>.

44. “Guiding principles of real-world evidence supporting drug development and review (trial)” is formally promulgated by NMPA. URL: <https://www.accestra.com/guiding-principles-of-real-world-evidence-supporting-drug-development-and-review-trial-is-formally-promulgated-by-nmpa/> (дата обращения 29.11.2021).

REFERENCES:

1. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Situation updates. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic> (accessed 29.11.2021).

2. Coronavirus Vaccine Tracker. Available at: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> (accessed 29.11.2021).

3. Kolbin A.S. COVID-19 and clinical pharmacology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya / Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020; 29 (3): 1–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-3-14-24>.

4. Mishinova S.A., Zhuravkov A.A., Zhuravko V.K. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika / Good Clinical Practice.* 2020; 4S: 120–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129>.

5. Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. Available at: <https://www.covid-trials.org/> (accessed 29.11.2021).

6. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. Available at: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (accessed 29.11.2021).

7. Kolbin A.S. (Ed.) Studies of real clinical practice. Moscow: Izdatel'svo OKI; 2020: 208 pp. (in Russ.).

8. PRISMA transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. Available at: <http://www.prisma-statement.org/> (accessed 29.11.2021).

9. Ip A., Berry D.A., Hansen E., et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – an observational study. *PLoS One.* 2020; 15 (8): e0237693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237693>.

10. Monreal E., Sainz de la Maza S., Natera-Villalba E., et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40 (4): 761–9. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1>.

11. Khunti K., Knighton P., Zaccardi F., et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 293–303. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00050-4).

12. Francis N.A., Stuart B., Knight M., et al. Predictors of clinical deterioration in patients with suspected COVID-19 managed in a 'virtual hospital' setting: a cohort study. *BMJ Open.* 2021; 11 (3): e045356. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045356>.

13. Shu Z., Chang K., Zhou Y., et al. Add-On Chinese Medicine for Coronavirus Disease 2019 (ACCORD): a retrospective cohort study of hospital registries. *Am J Chin Med.* 2021; 49 (3): 543–75. <https://doi.org/10.1142/S0192415X21500257>.

14. Sun J., Deng X., Chen X., et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital

Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108 (4): 791–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>.

15. Liu X., Liu Y., Wang L., et al. Analysis of the prophylactic effect of thymosin drugs on COVID-19 for 435 medical staff: a hospital-based retrospective study. *J Med Virol.* 2021; 93 (3): 1573–80. <https://doi.org/10.1002/jmv.26492>.

16. Annie F.H., Sirbu C., Frazier K.R., et al. Hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: real-world experience assessing mortality. *Pharmacotherapy.* 2020; 40 (11): 1072–81. <https://doi.org/10.1002/phar.2467>.

17. Trifirò G., Massari M., Da Cas R., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of death in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective Italian cohort study of 43,000 patients. *Drug Saf.* 2020; 43 (12): 1297–308. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5>.

18. Garcia P., Revet A., Yroni A., et al. Psychiatric disorders and hydroxychloroquine for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a VigiBase study. *Drug Saf.* 2020; 43 (12): 1315–22. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01013-3>.

19. Rubio-Rivas M., Ronda M., Padullés A., et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis.* 2020; 101: 290–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1486>.

20. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

21. Biran N., Ip A., Ahn J., et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e603–12. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0).

22. Gervasoni C., Meraviglia P., Riva A., et al. Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (16): 2276–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa579>.

23. Russo V., Cardillo G., Viggiano G.V., et al. Fondaparinux use in patients with COVID-19: a preliminary multicenter real-world experience. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 76 (4): 369–71. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000893>.

24. Chouchana L., Boujaafar S., Gana I., et al. plasma concentrations and safety of lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients. *Ther Drug Monit.* 2021; 43 (1): 131–5. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000838>.

25. Tsukamoto M., Suzuki K., Tsunoda K., et al. Value of labial salivary gland histopathology for diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with anti-centromere antibody positivity. *Int J Rheum Dis.* 2020; 23 (8): 1024–9. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13895>.

26. Cook G., Ashcroft A.J., Pratt G., et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with multiple myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. *Br J Haematol.* 2020; 190 (2): e83–6. <https://doi.org/10.1111/bjh.16874>.
27. Gironi L.C., Damiani G., Zavattaro E., et al. Tetracyclines in COVID-19 patients quarantined at home: literature evidence supporting real-world data from a multicenter observational study targeting inflammatory and infectious dermatoses. *Dermatol Ther.* 2021; 34 (1): e14694. <https://doi.org/10.1111/dth.14694>.
28. Rivera-Caravaca J.M., Núñez-Gil I.J., Vivas D., et al. Clinical profile and prognosis in patients on oral anticoagulation before admission for COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51 (1): e13436. <https://doi.org/10.1111/eci.13436>.
29. Zeng Q.L., Li G.M., Ji F., et al. Clinical course and treatment efficacy of COVID-19 near Hubei Province, China: a multicentre, retrospective study. *Transbound Emerg Dis.* 2020; 67 (6): 2971–82. <https://doi.org/10.1111/tbed.13674>.
30. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L., et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: n311. <https://doi.org/10.1136/bmj.n311>.
31. Caraballo C., McCullough M., Fuery M.A., et al. COVID-19 infections and outcomes in a live registry of heart failure patients across an integrated health care system. *PloS One.* 2020; 15 (9): e0238829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238829>.
32. Flisiak R., Zarębska-Michaluk D., Berkan-Kawińska A., et al. Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer study. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131 (1): 103–10. <https://doi.org/10.20452/pamw.15735>.
33. De Vito A., Geremia N., Prinic E., et al. Does angiotensin II receptor blockers increase the risk of SARS-CoV-2 infection? A real-life experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (1): 523–6. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24424.
34. Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 148–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>.
35. Tanriverdi E., Çörtük M., Yildirim B.Z., et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in COVID-19 patients: Turkish experience with real-life data. *Turk J Med Sci.* 2021; 51 (1): 10–5. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-82>.
36. Nachega J.B., Ishoso D.K., Otokoye J.O., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in Africa: early insights from the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103 (6): 2419–28. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1240>.
37. Gore V., Kshirsagar D.P., Bhat S.M., et al. Itolizumab treatment for cytokine release syndrome in moderate to severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: clinical outcomes, a retrospective study. *J Assoc Physicians India.* 2021; 69 (2): 13–8.
38. Karolyi M., Pawelka E., Mader T., et al. Hydroxychloroquine versus lopinavir/ritonavir in severe COVID-19 patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133 (7): 284–91. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01720-y>.
39. Garcia-Vidal C., Meira F., Cózar-Llistó A., et al. Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Quimioter.* 2021; 34 (2): 136–40. <https://doi.org/10.37201/req/018.2021>.
40. Hughes R., Whitley L., Fitovski K., et al. COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 49: 102725. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102725>.
41. WHO R&D Blueprint. Novel coronavirus. COVID-19 therapeutic trial synopsis. Available at: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf (accessed 29.11.2021).
42. Martsevich S.Y., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. Once again about the hierarchy of evidences in medicine or whether it is possible to choose the most effective and safe drug with the help of observational studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13 (2): 270–4 (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274>.
43. Franklin J.M., Lin K.J., Gatto N.M., et al. Real-world evidence for assessing pharmaceutical treatments in the context of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109 (4): 816–28. <https://doi.org/10.1002/cpt.2185>.
44. “Guiding principles of real-word evidence supporting drug development and review (trial)” is formally promulgated by NMPA. Available at: <https://www.accestra.com/guiding-principles-of-real-world-evidence-supporting-drug-development-and-review-trial-is-formally-promulgated-by-nmpa/> (accessed 29.11.2021).

Сведения об авторах

Мишинова Софья Андреевна – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>; РИНЦ SPIN-код: 3719-8737. E-mail: milkkasha@mail.ru.

Гомон Юлия Михайловна – д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, врач – клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>; WoS ResearcherID: 0-9443-2018; Scopus Author ID: 57217520417; РИНЦ SPIN-код: 1839-9558.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>; Scopus Author ID: 19836020100; WoS ResearcherID: G-5537-2015; РИНЦ SPIN-код: 7966-0845.

Стрижелецкий Валерий Викторович – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>; WoS ResearcherID: G-6004-2015; РИНЦ SPIN-код: 9802-2920.

Иванов Игорь Григорьевич – заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). РИНЦ SPIN-код: 7108-7194.

About the authors

Sofia A. Mishinova – Assistant Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>; RSCI SPIN-code: 3719-8737. E-mail: milkkasha@mail.ru.

Yulia M. Gomon – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University; Clinical Pharmacologist, St. George the Martyr City Hospital (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>; WoS ResearcherID: 0-9443-2018; Scopus Author ID: 57217520417; RSCI SPIN-code: 1839-9558.

Aleksey S. Kolbin – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University; Professor, Chair of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>; Scopus Author ID: 19836020100; WoS ResearcherID: G-5537-2015; RSCI SPIN-code: 7966-0845.

Valery V. Strizheletsky – Dr. Med. Sc., Chief Physician, St. George the Martyr City Hospital; Professor, Chair of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>; WoS ResearcherID: G-6004-2015; RSCI SPIN-code: 9802-2920.

Igor G. Ivanov – Deputy Chief Physician, St. George the Martyr City Hospital; Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). RSCI SPIN-code: 7108-7194.