

Оценка эффективности и безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: данные российской университетской клиники

О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, О.В. Левченко, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов[✉], phlppsokolov@gmail.com,

А.К. Фоменко, М.К. Девкота, Н.Г. Андреев, А.В. Заборовский, Д.И. Шефер

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Известно, что применение ремдесивира у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 способствует улучшению прогноза заболевания. Однако данных об эффективности и безопасности применения ремдесивира у российского контингента пациентов недостаточно.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ремдесивира у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено сравнительное проспективное исследование в двух параллельных группах. В исследование были включены 300 пациентов с диагнозом COVID-19 (1–3-я степень тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии), которых разделили на две группы ($n = 150$ в каждой) в зависимости от назначения ремдесивира. Эффективность лечения оценивалась по регистрации случаев негативной динамики заболевания и неблагоприятных исходов. Безопасность терапии оценивалась по гепатотоксичности и нефротоксичности.

Результаты. Пациентов, принимавших ремдесивир, значительно реже переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 0,3884, 95% ДИ: 0,1645–0,9175) и на искусственную вентиляцию легких (ОШ 0,3830, 95% ДИ: 0,1539–0,9527). Терапия ремдесивиром не оказывала достоверного влияния на частоту летальных исходов (ОШ 0,4932, 95% ДИ: 0,08897–2,7346) и развитие осложнений (ОШ 0,4391, 95% ДИ: 0,1623–1,1879), включая острый респираторный дистресс-синдром (ОШ 0,3919, 95% ДИ: 0,07483–2,0524). Длительность госпитализации достоверно короче у пациентов 1-й группы – 12,2533 дня (95% ДИ: 11,4101–13,0966) в сравнении со 2-й группой – 14,5267 дня (95% ДИ: 13,5125–15,5408). Отмечены гепатотоксичность на фоне приема ремдесивира (ОШ 1,5376, 95% ДИ: 0,8035–2,9426), нефротоксичность (ОШ 1,6338, 95% ДИ: 0,522–5,1141), однако статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Выводы. Добавление ремдесивира в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 улучшало течение заболевания, снижая риски перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также назначения искусственной вентиляции легких.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, ремдесивир, летальность

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность своим уважаемым коллегам из Клинического центра COVID-19 Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова за самоотверженный труд в борьбе с пандемией COVID-19 и за оказанную помощь в проведении данного исследования.

Для цитирования: Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К., Андреев Н.Г., Заборовский А.В., Шефер Д.И. Оценка эффективности и безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: данные российской университетской клиники. *Медицинский совет.* 2022;16(15):152–160. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-152-160>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy and safety of remdesivir in hospitalized patients with a new coronavirus infection COVID-19: data from a Russian university clinic

Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Oleg V. Levchenko, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov[✉], phlppsokolov@gmail.com, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota, Nikolai G. Andreev, Andrew V. Zaborovsky, Dana I. Shefer
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. The use of remdesivir in patients with the new coronavirus infection COVID-19 is known to improve the prognosis of the disease. But there is not enough data on efficacy and safety of remdesivir use in patients from Russia.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19.

Materials and methods. A comparative prospective study was conducted in two parallel groups. The study enrolled 300 patients diagnosed with COVID-19 (grade 1–3 severe pneumonia according to CT scan), who were divided into two groups ($n = 150$ in each) according to the prescription of remdesivir. Treatment efficacy was assessed by recording cases of disease progression and adverse outcomes. The safety of therapy was assessed by hepatotoxicity and nephrotoxicity.

Results. Patients receiving remdesivir were significantly less likely to be transferred to the intensive care unit (OR 0.3884, 95% CI: 0.1645–0.9175) and to be on artificial ventilation (OR 0.3830, 95% CI: 0.1539–0.9527). Treatment with remdesivir had no significant effect on mortality (OR 0.4932, 95% CI: 0.08897–2.7346) and complications (OR 0.4391, 95% CI: 0.1623–1.1879), including acute respiratory distress syndrome (OR 0.3919, 95% CI: 0.07483–2.0524). The duration of hospitalization was significantly shorter in group 1 patients – 12.2533 days (95% CI: 11.4101–13.0966) compared to group 2 – 14.5267 days (95% CI: 13.5125–15.5408). Hepatotoxicity with remdesivir (OR 1.5376, 95% CI: 0.8035–2.9426), nephrotoxicity (OR 1.6338, 95% CI: 0.522–5.1141) were noted, but no statistically significant difference was found ($p > 0.05$).

Conclusions. The addition of remdesivir to the basic regimen of patients with new coronavirus infection COVID-19 improved the course of the disease, reducing the risks of patients being transferred to the intensive care unit and of receiving artificial ventilation.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, remdesivir, mortality

Acknowledgements. The authors express their sincere gratitude to their distinguished colleagues at the COVID-19 Clinical Centre of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry for their dedicated work in combating the COVID-19 pandemic and for their assistance in conducting this study.

For citation: Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Levchenko O.V., Andreev D.N., Sokolov P.S., Fomenko A.K., Devkota M.K., Andreev N.G., Zaborovsky A.V., Shefer D.I. Evaluation of the efficacy and safety of remdesivir in hospitalized patients with a new coronavirus infection COVID-19: data from a Russian university clinic. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):152–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-152-160>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, пандемия которого была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. [1, 2]. По состоянию на начало августа 2022 г. во всем мире зарегистрировано более 576 млн случаев данного инфекционного заболевания, тогда как общее количество летальных исходов превышает 6,4 млн чел. [3]. В России кумулятивное количество случаев COVID-19 составляет около 18,3 млн чел., а ассоциированных смертей – более 375 тыс. (рис. 1) [3]. Крупнейший метаанализ, объединивший результаты 42 исследований ($n = 423\,177$), продемонстрировал, что обобщенная частота смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет 17,62% (95% доверительный интервал (ДИ): 14,26–21,57) [4]. В одной из крупнейших российских когорт пациентов с COVID-19 ($n = 6006$) частота летальных исходов составила 7,31% ($n = 439$) [5].

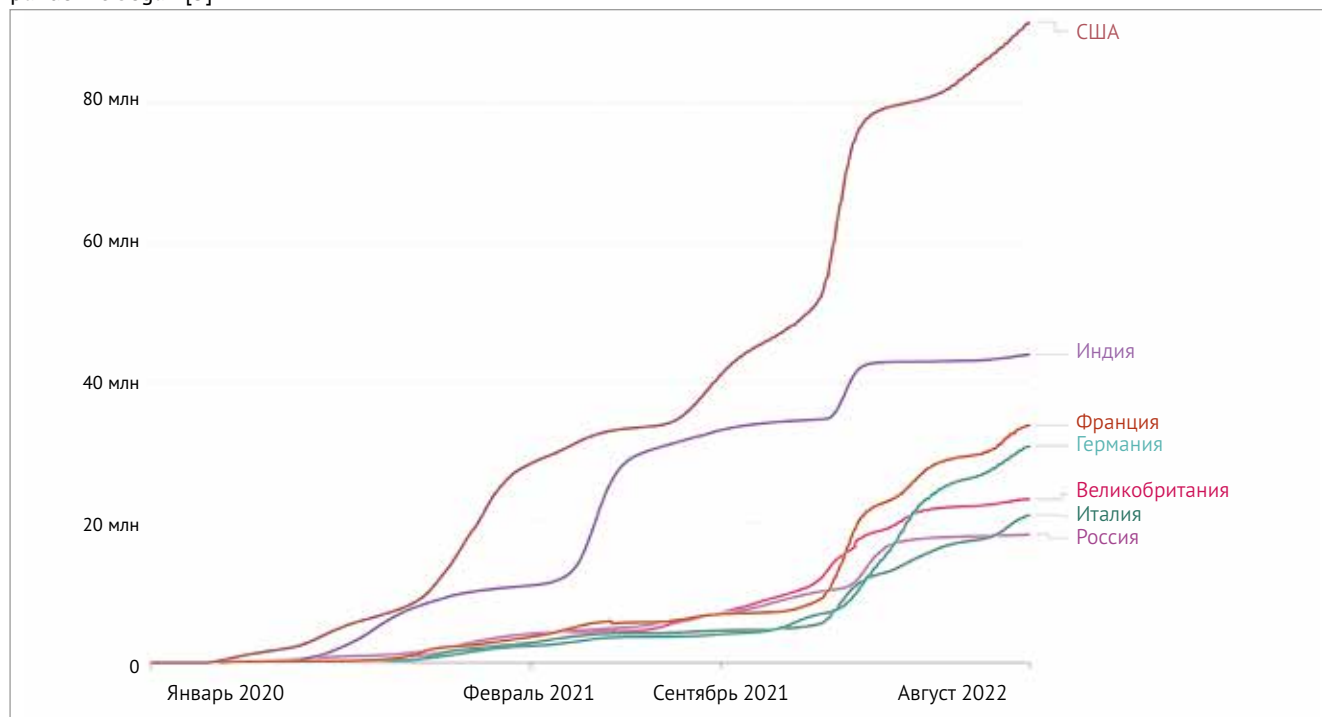
Скорость и масштаб распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставили перед мировым медицинским сообществом необходимость разработки и клинического изучения новых противовирусных препаратов в сжатые сроки [2]. Ремдесивир относится к классу противовирусных препаратов, которые ингибируют РНК-зависимую (рибонуклеиновая кислота) РНК-полимеразу – фермент, необходимый для репликации ряда РНК-вирусов [6]. Поскольку ингибирование фер-

мента препятствует репликации вируса в инфицированных клетках, он проявляет антивирусную активность против ряда одноцепочечных РНК-содержащих вирусов, включая коронавирусы MERS и SARS [6, 7]. Официальное разрешение для использования ремдесивира при лечении COVID-19 было выдано FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) 1 мая 2020 г. Недавний метаанализ показал, что использование ремдесивира способствовало увеличению частоты выздоровления на 6% (95% ДИ: 3–9, $p = 0,004$) и клинического улучшения на 7% (95% ДИ: 1–14, $p = 0,02$), однако не оказывало статистически значимого влияния на показатели смертности [8]. Эти результаты были подтверждены другим независимым метаанализом, не выявившим значения ремдесивира в рамках снижения летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [9]. С другой стороны, в недавно опубликованном исследовании Консорциума клинических испытаний ВОЗ (WHO Solidarity Trial Consortium) было показано, что применение ремдесивира снижает летальность и необходимость в переводе пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (отношение шансов (ОШ) 0,84, 95% ДИ: 0,75–0,93, $p = 0,001$) [10]. Вместе с тем данных об эффективности и безопасности применения ремдесивира у российского контингента пациентов с COVID-19 недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19.

● **Рисунок 1.** Динамика кумулятивного количества случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 в отдельных странах с начала пандемии [3]

● **Figure 1.** Evolution of cumulative number of cases of emerging coronavirus infection COVID-19 in selected countries since the pandemic began [3]



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В Клиническом центре COVID-19 на базе Клинического медицинского центра «Кусково» Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова было проведено проспективное сравнительное исследование в двух параллельных когортах (группах). В исследование были включены 300 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 на основании лабораторно подтвержденной детекции РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах оро-/назофарингеального мазка. Пациенты с подозрением на COVID-19 на основании одних только симптомов или данных компьютерной томографии (КТ) без верификации вируса методом ПЦР в исследование не включались.

Пациенты соответствовали всем нижеперечисленным критериям включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с подтвержденным диагнозом по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) «U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2» по данным ПЦР (оро-/назофарингеальный мазок);
- легкая и средняя тяжесть течения коронавирусной инфекции (1–3-я степень тяжести пневмонии по данным КТ);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

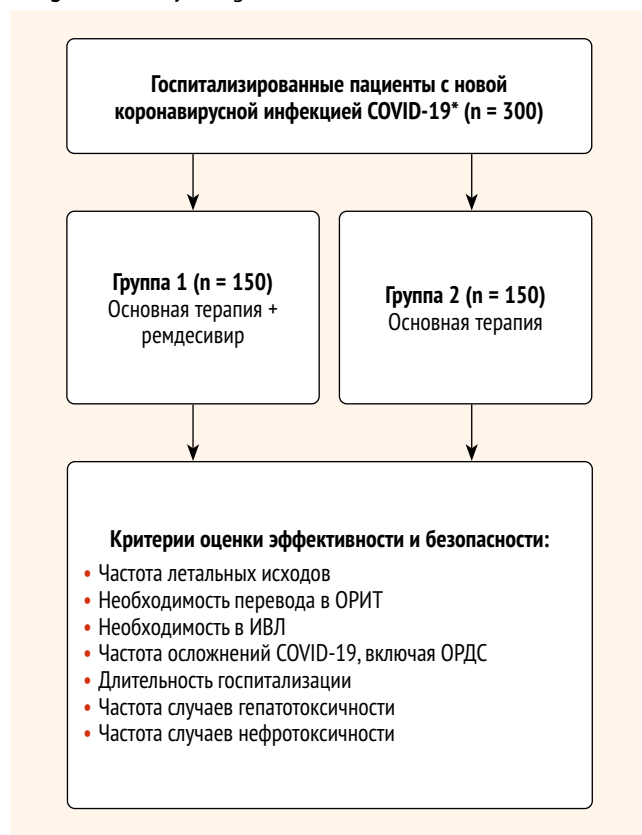
Пациент не включался в исследование или исключался из него, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев не включения/исключения:

- наличие противопоказаний к применению ремдесивира;
- злокачественные новообразования любой локализации;
- хронические заболевания печени инфекционной и неинфекционной этиологии;
- хронические заболевания почек;
- хроническая печеночная и почечная недостаточность;
- системные и аутоиммунные заболевания;
- сопутствующие тяжелые соматические и психические патологии;
- беременность;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Основной процесс диагностики и лечения COVID-19 в клинике полностью базировался на актуальной (15-й от 22.02.2022) версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [11]. После подписания информированного согласия и включения в исследование все пациенты были подразделены на две равные группы ($n = 150$) в зависимости от назначения ремдесивира в основной терапии (рис. 2). Ремдесивир назначался лечащим врачом в течение 5 дней по схеме 200 мг (2 флакона) однократно внутривенно с последующим введением 100 мг внутривенно (1 флакон) 1 р/сут начиная со 2-го дня.

Всем пациентам во время исследования проводился первичный мониторинг основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей в двух основных

● **Рисунок 2.** Схема исследования
● **Figure 2.** Study design



* от 18 лет; тяжесть поражения легких КТ 1–3.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

точках – 1-е и 7-е сутки. Эффективность лечения в сравниваемых группах оценивалась по регистрации случаев негативной динамики заболевания в период госпитализации: перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), необходимость ИВЛ и неблагоприятных исходов: смерть, развитие осложнений. В рамках изучения безопасности терапии в сравниваемых группах оценивалась гепатотоксичность (повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) минимум в два раза выше нормы при исходном уровне в пределах референсного интервала) и нефротоксичность (повышение уровня креатинина выше нормы при исходном уровне в пределах референсного интервала).

Этика

Исследование было подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования был одобрен решением Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №04 заседания от 14 апреля 2022 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.023 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Проверка статистических гипотез осуществлялась

с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и t-критерия Уилкоксона, а также параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция пациентов

В проспективное сравнительное исследование были включены 300 пациентов с верифицированным диагнозом по МКБ-10 «U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2», согласно критериям включения/невключения. Средний возраст обследованных пациентов составил 57,1024 года (95% ДИ: 55,5020–58,7028), в группах преобладали женщины (52,0%). В общем пуле пациентов средняя длительность госпитализации составила 13,3900 дня (95% ДИ: 12,7217–14,0583). Во время наблюдения 28 (9%) пациентам потребовался перевод в ОРИТ, осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19 развились у 19 (6,33%), летальный исход был зарегистрирован в 6 (2%) случаях.

Сформированные группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным (табл. 1). Профиль назначавшейся базовой фармакотерапии также не имел достоверных различий между группами (табл. 2).

Анализ эффективности и безопасности в группах сравнения

Настоящее исследование показало, что применение ремдесивира в сочетании с базовой терапией у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 способствует регрессу риска отягощенного течения заболевания (табл. 1). В группе пациентов, принимавших ремдесивир, значительно реже регистрировалась необходимость перевода пациента в ОРИТ (ОШ 0,3884, 95% ДИ: 0,1645–0,9175), а также назначения ИВЛ (ОШ 0,3830, 95% ДИ: 0,1539–0,9527). Вместе с тем терапия ремдесивиром не оказывала достоверного влияния на частоту летальных исходов (ОШ 0,4932, 95% ДИ: 0,08897–2,7346) и развитие осложнений заболевания (ОШ 0,4391, 95% ДИ: 0,1623–1,1879), включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (ОШ 0,3919, 95% ДИ: 0,07483–2,0524) (табл. 3).

Вторичная конечная точка – длительность госпитализации – оказалась достоверно короче у пациентов 1-й группы, составив 12,2533 дня (95% ДИ: 11,4101–13,0966), в сравнении со 2-й группой – 14,5267 дня (95% ДИ: 13,5125–15,5408) (рис. 3).

В группе пациентов, принимавших ремдесивир, отмечалась тенденция к большей частоте регистрации случаев гепатотоксичности (ОШ 1,5376, 95% ДИ: 0,8035–2,9426) и нефротоксичности (ОШ 1,6338, 95% ДИ: 0,522–5,1141), однако статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Стоит отметить, что в обеих группах зарегистрировано значимое повышение уровня АЛТ на фоне терапии, однако без достоверных различий между ними (рис. 4).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов в группах сравнения

● **Table 1.** Characteristics of patients in comparison groups

Показатель	Группа 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 150)	Значимость различий (p)
Половозрастные данные пациентов, n (%)			
Средний возраст, лет	55,69 (95% ДИ: 53,61–57,77)	59,14 (95% ДИ: 56,65–61,64)	0,1671
Мужчины	66 (44,0%)	78 (52,0%)	0,2035
Женщины	84 (56,0%)	72 (48,0%)	
Коморбидность, n (%)			
Сахарный диабет 2-го типа	28 (18,7%)	31 (20,1%)	0,7716
Артериальная гипертензия	68 (45,3%)	74 (49,3%)	0,5632
Ишемическая болезнь сердца	63 (42,0%)	69 (46,0%)	0,5609
Цереброваскулярная патология	12 (8,0%)	14 (9,3%)	0,8378
Хроническая обструктивная болезнь легких	19 (12,7%)	25 (16,7%)	0,4147
Тяжесть поражения легких, n (%)			
КТ1	70 (46,7%)	65 (43,3%)	0,6425
КТ2	55 (36,7%)	57 (38,0%)	0,8126
КТ3	25 (16,7%)	28 (18,7%)	0,7623
Клинические проявления, n (%)			
Слабость	124 (82,7%)	131 (87,3%)	0,2637
Лихорадка	137 (91,3%)	132 (88,0%)	0,3516
Кашель	130 (86,7%)	120 (80,0%)	0,1627
Одышка	102 (68,0%)	115 (76,7%)	0,0957
Мышечные боли	36 (24,0%)	32 (21,3%)	0,5849
Лабораторные показатели			
Гемоглобин, г/л	137,00 (95% ДИ: 133,00–140,00)	135,00 (95% ДИ: 132,00–140,00)	0,5788
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,66 (95% ДИ: 4,57–4,77)	4,67 (95% ДИ: 4,51–4,76)	0,2489
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,43 (95% ДИ: 5,86–7,35)	7,65 (95% ДИ: 6,16–8,31)	0,1214
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	204,00 (95% ДИ: 188,52–218,00)	213,50 (95% ДИ: 193,19–225,40)	0,1681
Общий белок, г/л	70,00 (95% ДИ: 69,07–72,28)	69,30 (95% ДИ: 68,00–70,17)	0,0891
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	28,75 (95% ДИ: 25,90–32,59)	26,85 (95% ДИ: 23,11–30,27)	0,2410
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	29,15 (95% ДИ: 26,55–33,30)	29,70 (95% ДИ: 27,66–31,75)	0,7861
Билирубин общий, мкмоль/л	10,80 (95% ДИ: 9,50–12,30)	10,20 (95% ДИ: 9,29–11,20)	0,1544
Креатинин, мкмоль/л	89,10 (95% ДИ: 86,26–92,80)	84,90 (95% ДИ: 80,65–91,32)	0,1338
С-реактивный белок, мг/л	29,01 (95% ДИ: 19,54–42,60)	30,69 (95% ДИ: 21,58–45,92)	0,9920

● **Таблица 2.** Базовая фармакотерапия в группах сравнения, n (%)

● **Table 2.** Baseline pharmacotherapy in comparison groups, n (%)

Класс препаратов	Группа 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 150)	Значимость различий (p)
Антикоагулянты	140 (93,3%)	138 (92,0%)	0,8252
Глюкокортикоиды	120 (80,0%)	110 (73,3%)	0,1759
Антибактериальные препараты	50 (33,3%)	48 (32,0%)	0,9020
Ингибиторы протонной помпы	40 (26,7%)	50 (33,3%)	0,2567
Муколитики	95 (63,3%)	89 (59,3%)	0,1442
Антигипертензивные препараты	62 (41,3%)	69 (46,0%)	0,4849
Гипогликемические препараты	26 (17,3%)	30 (20,0%)	0,6569

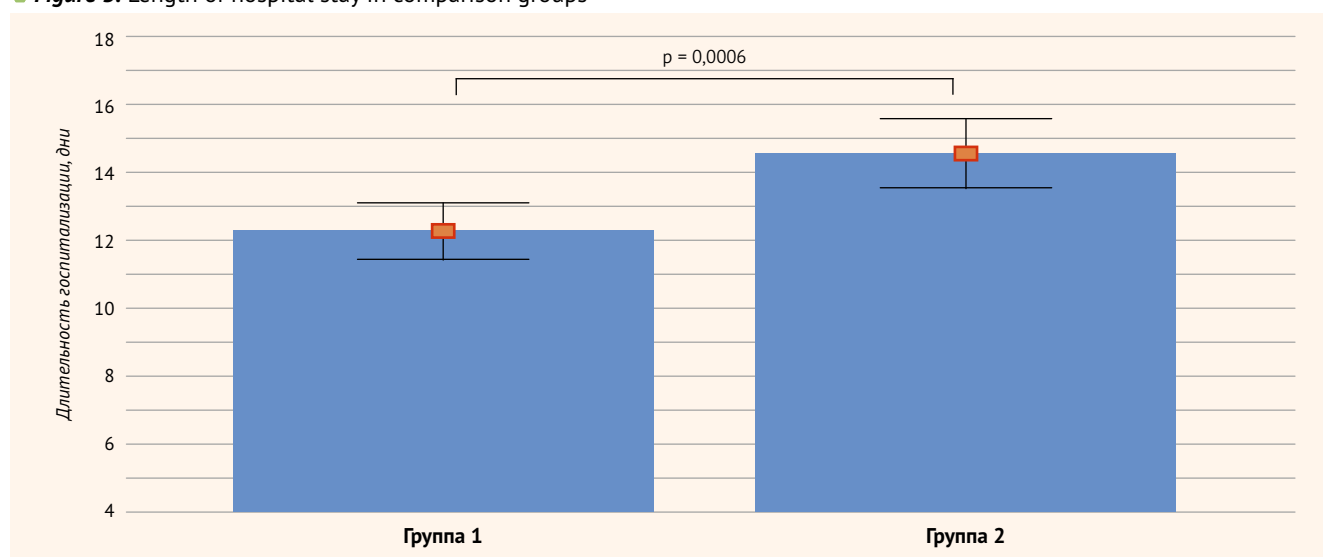
● **Таблица 3.** Клиническое течение и исходы заболевания в группах сравнения, n (%)

● **Table 3.** Clinical course and outcomes in the comparison groups, n (%)

Исход	Группа 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 150)	ОШ (95% ДИ)	Значимость различий (p)
Смерть	2 (1,3%)	4 (2,7%)	0,4932 (95% ДИ: 0,08897–2,7346)	0,4186
Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии	8 (5,3%)	19 (12,7%)	0,3884 (95% ДИ: 0,1645–0,9175)	0,0311
Необходимость в искусственной вентиляции легких	7 (4,7%)	17 (11,3%)	0,3830 (95% ДИ: 0,1539–0,9527)	0,0390
Развитие осложнений COVID-19	6 (4,0%)	13 (8,7%)	0,4391 (95% ДИ: 0,1623–1,1879)	0,1051
Острый респираторный дистресс-синдром	2 (1,3%)	5 (3,3%)	0,3919 (95% ДИ: 0,07483–2,0524)	0,2675
Гепатотоксичность	26 (17,3%)	18 (12,0%)	1,5376 (95% ДИ: 0,8035–2,9426)	0,1939
Нефротоксичность	8 (5,3%)	5 (3,3%)	1,6338 (95% ДИ: 0,522–5,1141)	0,3991

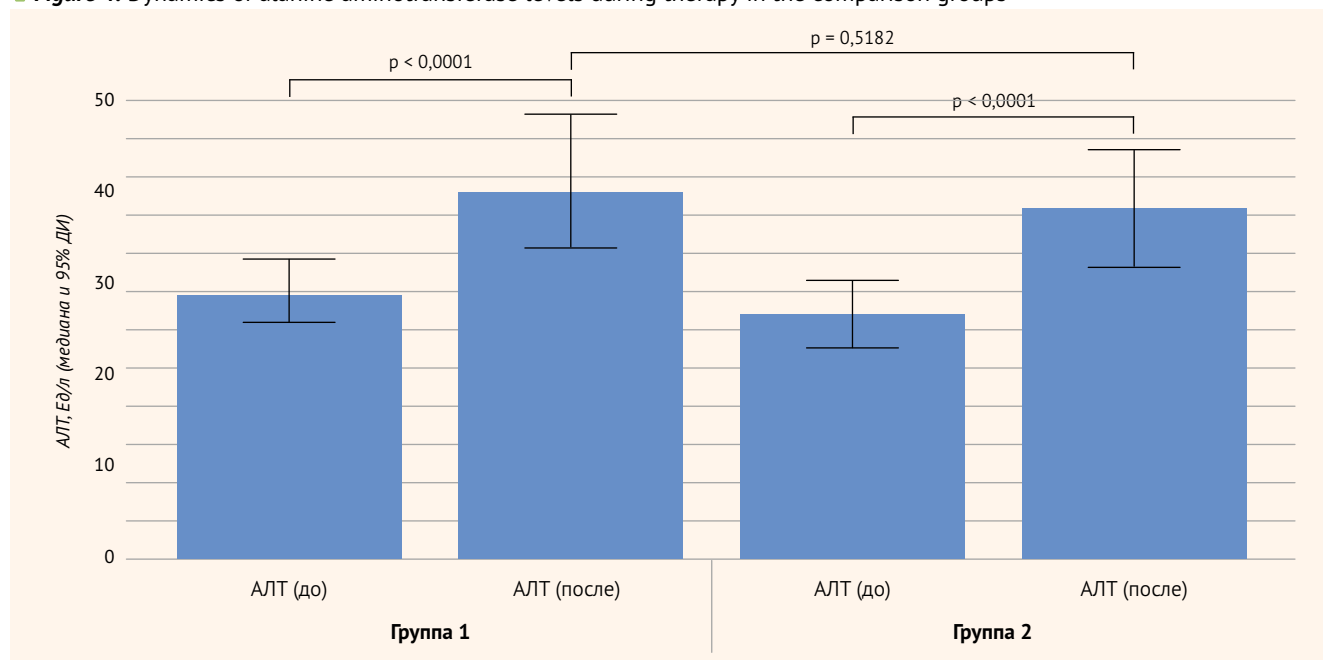
● **Рисунок 3.** Длительность госпитализации пациентов в группах сравнения

● **Figure 3.** Length of hospital stay in comparison groups



● **Рисунок 4.** Динамика аланинаминотрансферазы на фоне терапии в группах сравнения

● **Figure 4.** Dynamics of alanine aminotransferase levels during therapy in the comparison groups



ОБСУЖДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой острое респираторное заболевание, возникающее в результате инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [12, 13]. Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5% новая коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений, включая ОРДС и острую дыхательную недостаточность [14]. Оптимальные схемы лечения данного инфекционного заболевания продолжают активно изучаться. В настоящее время большой акцент делается на изучении эффективности отдельных противовирусных препаратов в рамках комплексной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [1]. Ремдесивир является новым противовирусным препаратом, ингибирующим РНК-зависимую РНК-полимеразу вирусов, включая SARS-CoV-2 [6, 7, 15].

Настоящее исследование показало, что включение ремдесивира в базовые схемы лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 не оказывало достоверного влияния на частоту летальных исходов (ОШ 0,4932, 95% ДИ: 0,08897–2,7346) и риск развития осложнений заболевания (ОШ 0,4391, 95% ДИ: 0,1623–1,1879), однако снижало необходимость перевода пациента в ОРИТ (ОШ 0,3884, 95% ДИ: 0,1645–0,9175), а также назначения ИВЛ (ОШ 0,3830, 95% ДИ: 0,1539–0,9527). Полученные данные во многом сопоставимы с крупным рандомизированным контролируемым исследованием, проведенным в Канаде, где также было продемонстрировано, что применение ремдесивира способствует регрессу риска перевода пациентов на аппарат ИВЛ (ОШ 0,53, 95% ДИ: 0,38–0,75), значимо не снижая летальность в период госпитализации (ОШ 0,83, 95% ДИ: 0,67–1,03) [16]. Снижение риска необходимости в ИВЛ у пациентов, принимающих ремдесивир, также было отмечено в недавно опубликованном исследовании Консорциума клинических испытаний ВОЗ (WHO Solidarity Trial Consortium) [10].

По всей видимости, противовирусное действие препарата способствует снижению прогрессирования относительно среднетяжелых случаев заболевания при раннем использовании препарата, однако не может редуцировать риск осложнений при более выраженном поражении легких и сопутствующем коморбидном фоне, утяжеляющем клиническую ситуацию и мультиплицирующем риски неблагоприятных исходов заболевания.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших ремдесивир, отмечалась тенденция к большей частоте регистрации случаев гепатотоксичности (ОШ 1,5376, 95% ДИ: 0,8035–2,9426), однако статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). При этом в обеих группах зарегистрировано значимое повышение уровня АЛТ на фоне терапии, однако без достоверных различий между ними. В целом в ряде работ отмечается гепатотоксичный потенциал ремдесивира, реализующийся по типу гепатоцеллюлярного повреждения [17–19]. Вместе с тем в большинстве исследований данный препарат назначался пациентам с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и выраженным коморбидным фоном, что могло мультиплицировать риск лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление ремдесивира в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 улучшало прогноз течения заболевания, снижая риски необходимости перевода пациентов в ОРИТ, а также назначения ИВЛ. Вместе с тем терапия ремдесивиром не оказывала достоверного влияния на частоту летальных исходов и риск развития осложнений заболевания в период госпитализации.



Поступила / Received 25.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2022

Принята в печать / Accepted 09.09.2022

Список литературы / References

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
2. Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Yu., Manchurov V.N., Andreev D.N. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(8):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
3. Wu Y.C., Chen C.S., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(3):217–220. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>.
4. Ritchie H., Mathieu E., Rod s-Guirao L., Appel C., Giattino C., Ortiz-Ospina E. et al. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*. 2020. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
5. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.
6. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Рогова И.В., Заборовский А.В. и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):853–861. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200977>.
7. Tanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Levchenko O.V., Rogova I.V., Zaborovsky A.V. et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):853–861. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200977>.
8. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y., Porter D.P., G tte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773–4779. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013056>.
9. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
10. Tanni S.E., Silvinato A., Floriano I., Bacha H.A., Barbosa A.N., Bernardo W.M. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2022;48(1):e20210393. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210393>.

9. Pitre T, Van Alstine R., Chick G., Leung G., Mikhail D., Cusano E., et al. Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *CMAJ*. 2022;194(28):E969–E980. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220471>.
10. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941–1953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0).
11. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022)*. М.; 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 15 (02/22/2022)*. Moscow; 2022. 245 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
12. Palacios Cruz M., Santos E., Velázquez Cervantes M.A., León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(1):55–61. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.03.001>.
13. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
14. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
15. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J. et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273–276. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
16. Ali K., Azher T., Baqi M., Binnie A., Borgia S., Carrier F.M. et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7):E242–E251. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>.
17. Zampino R., Mele F., Florio L.L., Bertolino L., Andini R., Galdo M. et al. Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients. *Hepato Int*. 2020;14(5):881–883. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10077-3>.
18. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
19. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Маев И.В., Андреев Д.Н.
 Концепция и дизайн исследования – Маев И.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Написание текста – Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Сбор и обработка материала – Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Обзор литературы – Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Перевод на английский язык – Андреев Д.Н., Шефер Д.И.
 Анализ материала – Андреев Д.Н.
 Статистическая обработка – Андреев Д.Н., Фоменко А.К., Шефер Д.И.
 Редактирование – Маев И.В., Заборовский А.В., Андреев Н.Г.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev
 Study concept and design – Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Text development – Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Collection and processing of material – Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Literature review – Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Translation into English – Dmitry N. Andreev, Dana I. Shefer
 Material analysis – Dmitry N. Andreev
 Statistical processing – Dmitry N. Andreev, Aleksey K. Fomenko, Dana I. Shefer
 Editing – Igor V. Maev, Andrew V. Zaborovsky, Nikolai G. Andreev
 Approval of the final version of the article – Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Oleg V. Levchenko

Информация об авторах:

Янушевич Олег Олегович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пародонтологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4293-8465>; mail@msmsu.ru

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, первый проректор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; prorekt-02@msmsu.ru

Крихели Нателла Ильинична, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, проректор, заведующая кафедрой клинической стоматологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8035-0638>; ProRekt-03@msmsu.ru

Левченко Олег Валерьевич, д.м.н., проректор, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>; prorektor-04@msmsu.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

Соколов Филипп Сергеевич, врач – специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2813-6498>; phlpsokolov@gmail.com

Фоменко Алексей Константинович, врач – специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>; docfomenko@yandex.ru

Девкота Михаил Кумарович, врач – специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3736-4196>; devkota@bk.ru

Андреев Николай Германович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5136-0140>; nicdoctor2009@yandex.ru

Заборовский Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>; zaborovsky_av@msmsu.ru

Шефер Дана Игоревна, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>; shefer.dana@mail.ru

Information about the authors:

Oleg O. Yanushevich, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Periodontology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4293-8465>; mail@msmsu.ru

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation First Vice-Rector, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; prorekt-02@msmsu.ru

Natella I. Krikheli, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Vice-Rector, Head of the Department of Clinical Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8035-0638>; ProRekt-03@msmsu.ru

Oleg V. Levchenko, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector, Professor of the Department of Neurosurgery and Neuroreanimation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>; pro-rektor-04@msmsu.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

Philipp S. Sokolov, Specialist of the Department of Microbiological Analysis of the COVID-19 Clinical Center, Lecturer of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2813-6498>; phlpsokolov@gmail.com

Aleksey K. Fomenko, Specialist of the Department of Microbiological Analysis of the COVID-19 Clinical Center, Lecturer of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>; docfomenko@yandex.ru

Mikhail K. Devkota, Specialist of the Department of Microbiological Analysis of the COVID-19 Clinical Center, Lecturer of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3736-4196>; devkota@bk.ru

Nikolai G. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5136-0140>; nicdoctor2009@yandex.ru

Andrew V. Zaborovsky, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>; zaborovsky_av@msmsu.ru

Dana I. Shefer, Student of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>; shefer.dana@mail.ru