

Получена: 11 октября 2022 / Принята: 27 февраля 2023 / Опубликовано online: 30 апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.001

УДК 615.281.8

РЕМДЕСИВИР ПРИ COVID – 19 И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В НАЦИОНАЛЬНОМ НАУЧНОМ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Махаббат С. Бекбосынова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Айнур Т. Таукелова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4237-9835>

Алия И. Сайлыбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1489-3837>

Айгерим Т. Раймкулова¹, Маржан К. Дальбекова¹,

¹ НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Борьба с COVID-19 стала основной проблемой для всего мира и необходимо как можно скорей разработать эффективные стратегии. В настоящее время клинические исследования продолжаются, но предметом особого клинического изучения стал препарат ремдесивир. Инициированные несколько клинических исследований, включая исследования *Beigel et al.* (ACCT 1) [4], *Goldman et al.* [13] и *Spinner et al.* [15], для оценки безопасности и эффективности ремдесивира у пациентов с COVID-19 показали, что данный противовирусный препарат имеет хороший потенциал для борьбы с COVID-19 в краткосрочной перспективе [16].

Цель исследования: оценить эффективность ремдесивира у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 со среднетяжелым течением заболевания.

Материалы и методы: Ретроспективное исследование. Проведен ретроспективный анализ истории болезней 295 пациентов с COVID-19 со средней степенью тяжести с клинически и лабораторно-подтвержденным ПЦР результатом на SARS-CoV-2, наличием осложненной пневмонией, подтвержденной визуализацией грудной клетки. Основная группа – 164 пациента, которым включен ремдесивир в протокол лечения. Контрольная группа – 131 пациент, которые получили терапию, согласно стандартному протоколу лечения COVID-19. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения STATA/MP. Нормально распределенные данные и категориальные переменные представлены как среднее значение стандартное отклонение (mean (SD)) и числа с процентами, соответственно. Межгрупповые различия в категориальных переменных оценивали с помощью хи-квадрат теста. Все тесты были двусторонними, и значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. Главным конечным результатом в нашем исследовании было время до выздоровления/улучшения клинического состояния. Ремдесивир показал уменьшение средней длительности пребывания в стационаре.

Касательно дыхательных осложнений COVID-19, наше исследование показывает, что ремдесивир превосходит по эффективности стандартное лечение. Также одним из важных результатов нашего исследования была значительная разница в образовании фиброза легких у пациентов на терапии с ремдесивиром и в контрольной группе, с наиболее меньшим формированием фиброза у первой группы, на основании результатов КТ органов грудной клетки через 120-180 дней от начала заболевания.

Выводы. Эффективность ремдесивира у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 со среднетяжелым течением заболевания оценивались по трем важным критериям исхода заболевания: продолжительности госпитализации, клиническим и лабораторным данным и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По данным трем критериям препарат показал хорошие результаты в лечении COVID-19.

Ключевые слова: Ремдесивир, COVID-19, госпитализация, препарат, терапия.

Abstract

REMDESIVIR IN COVID-19 AND EXPERIENCE AT THE NATIONAL RESEARCH CARDIAC SURGERY CENTER: «A CASE-CONTROL» RETROSPECTIVE STUDY

Makhabbat S. Bekbossynova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Ainur T. Tauykelova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4237-9835>

Aliya I. Sailybayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-1489-3837>

Aigerim T. Raimkulova¹, Marzhan K. Dalbekova¹

¹ NJSC "National Scientific Cardiac Surgery Center", Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The fight against COVID-19 has become a major problem for the whole world and it is necessary to accelerate the development of the strategy as much as possible. Currently, studies are ongoing, but cases of special clinical study of the drug remdesivir have been identified. It was shown that this antiviral drug has a good potential to combat

COVID-19 in the short term [6], initiated by several studies by Beigel et al. (ACCT 1) [4], Goldman et al. [13] and Spinner et al. [15], to assess the safety and efficacy of remdesivir in patients with COVID-19 [16].

Aim: evaluation of the effectiveness of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19 with a moderate course of the disease.

Materials and methods: This study is retrospective. The methodology includes a retrospective analysis of the medical history of 295 moderately severe COVID-19 patients with prospective laboratory-confirmed PCR testing for SARS-CoV-2, presence of complicated pneumonia, increased chest imaging. The main group - 164 patients with included remdesivir in the treatment protocol.

The control group consisted of 131 patients who received therapy in accordance with the standard protocol for the treatment of COVID-19. Statistical analysis was performed using STATA/MP software. Normally distributed data and categorical variables are presented as mean standard deviation (mean (SD) and numbers with percentages, respectively. Between-group differences in categorical variables were assessed using a chi-square test. All tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results. The most end point in our study was the time to achieve/improve clinical status. Remdesivir showed a reduction in mean length of stay in hospital. Our study shows that remdesivir is superior to standard treatment. Also, from the results of our study, a great importance was found in the formation of pulmonary fibrosis in patients treated with remdesivir and in the control group of results with the most frequent formation of fibrosis in the first group of CT scans that found the results of the chest organs after 120–180 days from diseases.

Conclusions. Efficacy of remdesivir in hospitalized adult COVID-19 patients with moderate disease. Outcomes were assessed on three important outcome measures: duration of hospitalization, disease and laboratory tests, and need for mechanical ventilation (ALV). Based on these three criteria, this drug has shown good results in getting COVID-19 by all standards.

Key words: Remdesivir, COVID-19, hospitalization, drug, therapy.

Түйіндеме

КОВИД-19 ЖӘНЕ ТӘЖІРИБЕ ҮШІН РЕМДЕСИВИР ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ КАРДИОХИРУРГИЯ ОРТАЛЫҒЫНДА: «CASE-CONTROL» РЕТРОСПЕКТИВТІ ЗЕРТТЕУ

Махаббат С. Бекбосынова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Айнур Т. Тауекелова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4237-9835>

Алия И. Сайлыбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1489-3837>

Айгерим Т. Раймкулова¹, Маржан К. Дальбекова¹

¹ «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. COVID-19-мен күрес бүкіл әлем үшін басты мәселеге айналды және тиімді стратегияларды мүмкіндігінше тез әзірлеу қажеттігі туындауда. Қазіргі уақытта клиникалық зерттеулер жалғасуда, бірақ ремдесивир препараты арнайы клиникалық зерттеу тақырыбына жатқызылады. COVID-19 бар науқастар үшін ремдесивирдің қауіпсіздігі мен тиімділігін бағалауға арналған бірнеше клиникалық зерттеулер Beigel et al. (ACCT 1) [4], Goldman et al. [13] және Spinner et al. [15] жүргізілуде, нәтижесінде бұл вирусқа қарсы препарат қысқа мерзімде COVID-19-мен күресу үшін жақсы әлеуетке ие екенін көрсетті [16].

Зерттеу мақсаты: COVID-19 ауруының орташа ағымы бар ауруханаға жатқызылған ересек науқастар арасында ремдесивирдің тиімділігін бағалау.

Материалдары мен әдістері: Бұл зерттеу ретроспективті болып табылады. COVID-19 орташа ағымымен сырқаттанған, SARS-CoV-2 клиникалық және зертханалық расталған ПТР нәтижесі нақталған және кеуде қуысының визуализациясымен расталған күрделі пневмониясы бар 295 науқастың ауру тарихына ретроспективті талдау жүргізілді. Негізгі топ-емдеу хаттамасына ремдесивир қосылған 164 науқас.

Бақылау тобы - COVID-19 стандартты емдеу хаттамасына сәйкес терапия алған 131 науқас. Статистикалық талдау STATA/MP бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жасалды. Қалыпты таратылған деректер мен категориялық айнымалылар орташа стандартты ауытқу (орташа (SD) және тиісінше пайыздық сандармен сандар) ретінде ұсынылады. Категориялық айнымалылардағы топтар арасындағы айырмашылық хи-квадрат тесті арқылы бағаланды. Барлық сынақтар екі жақты және р мәні болды. < 0,05 статистикалық маңызды деп саналды.

Нәтижелері: Біздің зерттеуіміздің басты нәтижесі клиникалық жағдайдың қалпына келуі/денсаулықтың жақсаруына дейінгі уақыт болды. Ремдесивир ауруханада болудың орташа ұзақтығының төмендегенін көрсетті.

Covid-19 тыныс алу асқынуларына қатысты біздің зерттеуіміз ремдесивирдің тиімділігі бойынша стандартты емдеуден асып түсетінін көрсетеді. Сондай-ақ, біздің зерттеуіміздің маңызды нәтижелерінің бірі аурудың басталуынан 120-180 күн өткен соң кеуде мүшелерінің КТ нәтижелеріне негізделген ремдесивирмен емделген пациенттерде өкпе фиброзының және бақылау тобында бірінші топтағы фиброздың ең аз қалыптасуымен айтарлықтай айырмашылық болды.

Қорытынды: Аурудың орташа ауырлығымен ауруханаға жатқызылған ересек COVID-19 пациенттеріндегі ремдесивирдің тиімділігі. Нәтижелер аурудың нәтижесінің үш маңызды критерийі бойынша бағаланды: ауруханаға жатқызу ұзақтығы, клиникалық және зертханалық мәліметтер және өкпені жасанды желдету (ӨЖЖ) қажеттілігі. Осы үш критерийге негізделген, бұл препарат барлық критерийлер бойынша COVID-19 емдеуде жақсы нәтиже көрсетті.

Түйінді сөздер: Ремдесивир, COVID-19, ауруханаға жатқызу, препарат, терапия.

Библиографическая ссылка:

Бекбосынова М.С., Тауекелова А.Т., Сайлыбаева А.И., Раймқұлова А.Т., Дальбекова М.К. Ремдесивир при COVID – 19 и опыт применения в Национальном Научном Кардиохирургическом Центре: ретроспективное исследование «Случай-контроль» // Наука и Здравоохранение. 2023. 2 (Т.25). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.2.001

Bekbossynova M.S., Tauykelova A.T., Sailybayeva A.I., Raimkulova A.T. Dalbekova M.K. Remdesivir in COVID-19 and experience at the National Research Cardiac Surgery Center: «A Case-control» retrospective study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.2.001

Бекбосынова М.С., Тауекелова А.Т., Сайлыбаева А.И., Раймқұлова А.Т., Дальбекова М.К. КОВИД-19 және тәжірибе үшін Ремдесивир Ұлттық Ғылыми Кардиохирургия Орталығында: «Case-control» ретроспективті зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.2.001

Введение

Последние 2 года борьбы с COVID-19 стали серьезной нагрузкой для системы здравоохранения и экономическим бременем для всего мира. Для современного общества стало очень важным, как можно скорей разработать эффективные стратегии лечения в условиях пандемий.

В настоящее время клинические исследования продолжаются, но предметом особого клинического изучения стал препарат ремдесивир [1]. Ремдесивир представляет собой монофосфорамидатное пролекарство аналога аденозина, впервые разработанное против вируса Эбола в 2017 году [19]. Основной механизм противовирусной активности ремдесивира заключается во включении GS-443902 в цепи вирусной РНК с помощью RdRp, что приводит к обрыву цепи и ингибированию репликации вируса [1].

Иницированные несколько клинических исследований, включая исследования *Beigel et al.* (ACCT 1) [4], *Goldman et al.* [13] и *Spinner et al.* [28], для оценки безопасности и эффективности ремдесивира у пациентов с COVID-19 показали, что данный противовирусный препарат имеет хороший потенциал для борьбы с COVID-19 в краткосрочной перспективе [16]. В связи с чем, он получил одобрение EUA в мае 2020 года и полное одобрение FDA в октябре 2020 года [22,11].

На текущий момент клинические рекомендации Национального института здравоохранения США включили ремдесивир и дексаметазон в качестве терапии пациентов, госпитализированных с клинически или лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 [23]. Несмотря на это, по данным некоторых исследований, ремдесивир не показал статистически значимого влияния на смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19 [10]. Исследование, проведенное в 10 больницах Китая, не показало положительного клинического исхода при использовании ремдесивира для лечения пациентов с COVID-19 с поражением нижних дыхательных путей [29]. Также некоторые исследования не показали

разницу в длительности стационарных дней в группе пациентов на ремдесивире и в контрольной группе [3]. Однако, такие факторы как низкий размер выборки и дисбаланс в исходных характеристиках групп ремдесивира и плацебо могут быть источником ошибок в исследованиях и повлиять на конечный результат [29]. Так как мы видим клиническое более быстрое улучшение у групп с ремдесивиром в этих исследованиях, требуются больше исследований для изучения данного вопроса в реальной клинической практике.

Учитывая дискуссионность вопроса о преимуществах ремдесивира в отношении продолжительности госпитализации и смертности, **целью исследования** является оценка эффективности ремдесивира у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 со среднетяжелым течением заболевания.

Задачи:

- провести ретроспективный анализ истории болезни пациентов с COVID-19 со средней степенью тяжести;

- изучить продолжительность госпитализации, клинические и лабораторные данные и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ);

- разделить пациентов на группы, основную - в которой включен ремдесивир в протокол лечения и контрольную группу - со стандартным протоколом лечения;

- провести сравнительный анализ двух групп пациентов.

Данное ретроспективное исследование проводилось в Национальном научном кардиохирургическом центре, (г. Астана) который стал одним из инфекционных стационаров в стране во время пандемии и где ряд пациентов получали терапию с ремдесивиром.

Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ истории болезни 295 пациентов с COVID-19 со средней степенью тяжести с клинически и лабораторно-подтвержденным ПЦР результатом на SARS-CoV-2,

наличием осложненной пневмонией, подтвержденной визуализацией грудной клетки. Время проведения исследования: с декабря 2020 года по август 2021 года.

Все пациенты, были условно распределены следующим образом:

Основная группа – 164 пациента, которым включен ремдесивир в протокол лечения.

Контрольная группа – 131 пациент, которые получили терапию согласно стандартному протоколу лечения COVID-19.

Стандартный протокол лечения пациентов с COVID-19 включал: противовирусную, противовоспалительную, неинвазивную кислородную поддержку, антикоагулянты, гормональную противовоспалительную терапию (дексаметазон), антибиотики.

Результаты оценивались по трем важным критериям исхода заболевания: продолжительности госпитализации, клиническим и лабораторным данным и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Первичной конечной точкой исследования являлось время до выздоровления/улучшения клинического состояния. День выздоровления определялся как первый день, когда госпитализированный пациент не требовал кислородной поддержки и не требовал постоянной медицинской помощи. Вторичные конечные результаты включали улучшение показателей функций

дыхания, лабораторных анализов крови и отсутствия в потребности ИВЛ.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения STATA/MP (версия 14.1, StataCorp, College Station, США). Нормально распределенные данные и категориальные переменные представлены как среднее значение стандартное отклонение (mean (SD)) и числа с процентами, соответственно. Межгрупповые различия в категориальных переменных оценивали с помощью хи-квадрат теста. Все тесты были двусторонними, и значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Демографические данные и коморбидность.

Все пациенты имели тяжелую или опасную для жизни дыхательную недостаточность с насыщением кислорода $< 94\%$. Согласно ранним рекомендациям [1], терапия с ремдесивиром проводилась по следующей схеме: в первые сутки - 200 мг внутривенно, затем со второй – 100 мг внутривенно, продолжительность 5-7 дней.

Основная демографическая информация и сопутствующие заболевания исследуемых пациентов отображена в таблице 1.

Таблица 1.

Демографические и клинические характеристики исследуемых групп.

(Table 1. Demographic and clinical characteristics of study groups).

Переменные	Все (n=295)	Основная группа с ремдесивиром (n=164)	Контрольная группа без ремдесивира (n=131)	p-величина
Демографические данные				
Возраст, mean (SD)	57.59 (13.97)	58.16 (14.02)	56.87 (13.92)	0.43
Мужской пол, n (%)	154 (52.2)	75 (45.7)	79 (60.3)	0.018
Вес, mean (SD)	80.68 (17.38)	77.96 (17.18)	84.09 (17.08)	0.002
ИМТ, mean (SD)	29.49 (9.53)	28.41 (5.21)	30.85 (12.98)	0.029
Коморбидность, n (%)				
Ожирение (ИМТ ≥ 30)	92 (31.2)	56 (34.2)	36 (27.5)	< 0.001
Дыхательная недостаточность (≤ 93)	268 (90.9)	150 (91.5)	118 (90.1)	< 0.001
Сахарный диабет	90 (30.5)	46 (28.0)	44 (33.6)	< 0.001
Артериальная гипертензия	168 (56.9)	81 (49.4)	87 (66.4)	< 0.001
Инфаркт миокарда	16 (5.4)	7 (4.3)	9 (6.9)	< 0.001
Хроническая болезнь почек	18 (6.1)	8 (4.9)	10 (7.6)	< 0.001
Хроническая сердечная недостаточность	35 (11.9)	9 (5.5)	26 (19.8)	< 0.001
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (1.4)	3 (1.8)	1 (0.8)	< 0.001
Перенесенные операции, n (%)				
Аорто-коронарное шунтирование	20 (6.8)	9 (5.5)	11 (8.4)	< 0.001
Стентирование	34 (11.5)	13 (7.9)	21 (16.0)	< 0.001
Клинические данные				
Количество дней болеет, mean (SD)	6.42 (3.09)	5.69 (3.03)	7.33 (2.93)	< 0.001
Койко-дней, mean (SD)	6.90 (2.66)	6.41 (2.55)	7.50 (2.69)	< 0.001
Температура при поступлении, mean (SD)	37.53 (0.89)	37.30 (0.90)	37.83 (0.78)	< 0.001
Температура на пятый день, mean (SD)	36.28 (0.43)	36.13 (0.36)	36.45 (0.43)	< 0.001
Разница температуры, mean (SD)	1.31 (0.90)	1.25 (0.96)	1.38 (0.83)	0.274
Кашель, n (%)	209 (70.8)	127 (77.4)	82 (62.6)	< 0.001

Средний возраст всех изучаемых пациентов составил 57.6 лет, с незначительным преобладанием мужчин 52.2% (154). Гендерный состав пациентов

внутри групп распределился следующим образом: в основной группе преобладали 54.3% (89) женщины, средний возраст пациентов данной группы составил

58.1 лет; в контрольной группе 60.3% (79) пациентов были мужчинами, средний возраст составлял 56.8 лет. Хотя по данным прежних исследований, в изучаемых группах преобладали мужчины (56.3% до 75.4%) [2].

В основной группе у всех пациентов среднее значение ИМТ составило 28.41кг/м², т.е. имели избыточный вес, тогда как в контрольной группе показатели ИМТ 30.85кг/м² свидетельствовали о наличии ожирения у исследуемых. Распространённость других сопутствующих заболеваний была одинаковой в двух группах, кроме наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН), выше в контрольной группе (25% до 74%). Дыхательная недостаточность, определяющаяся сатурацией ≤93% и связанная с COVID-19 инфекцией, зарегистрирована у 90.9% всех пациентов с одинаковой распространённостью в обеих группах (91.5% в основной группе и 90.1% в контрольной группе).

Клинические данные.

Средняя длительность заболевания до выздоровления у группы с ремдесивиром 5.69 (SD 3.03) дней, тогда как для контрольной группы этот показатель составил 7.33 (SD 2.93) (p<0.001) (таблица 1).

Длительность госпитализации (койко-дней) так же была статистически значима ниже у пациентов в группе с назначением ремдесивира со средней длительностью 6.41 (2.55) дней.

Мы не увидели разницы между основной и контрольной группами по нормализации температуры тела, так как на пятый день госпитализации в обеих группах она нормализовалась до 36.13°C (0.36) и 36.45°C (0.43), а разница в снижении составила 1.38°C (0.83) и 1.25°C (0.96), соответственно. Однако, время от старта заболевания до госпитализации: в первой группе составило 5.69 (в среднем 3.03) суток, в контрольной 7.33 (в среднем 2.93) суток.

Дыхательные осложнения.

Дыхательные осложнения являются наиболее частыми признаками COVID – 19 [32]. Критерий оценки функции легких были следующими: постоянный мониторинг частоты дыхательных движений (ЧДД) и степени насыщения крови кислородом (sPO₂), наличие признаков фиброза, симптома «матового стекла» и двусторонней пневмонии на компьютерной томографии (КТ) легких (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели дыхательных осложнений в исследуемых группах.

(Table 2. Indicators of respiratory complications in the study groups).

Переменные	Все (n=295)	Основная группа с ремдесивиром (n=164)	Контрольная группа без ремдесивира (n=131)	p-величина
Клинические данные, mean (SD)				
ЧДД* при поступлении	21.57 (3.35)	22.59 (4.48)	20.79 (1.78)	<0.001
ЧДД на пятый день	19.53 (2.45)	20.16 (3.13)	19.01 (1.51)	<0.001
Разница ЧДД	2.05 (2.84)	2.47 (3.73)	1.70 (1.73)	0.034
sPO ₂ ** при поступлении	93.69 (3.84)	92.68 (3.88)	94.51 (3.63)	<0.001
sPO ₂ на пятый день	95.01 (3.44)	93.91 (4.07)	96.01 (2.36)	<0.001
Разница sPO ₂	-1.51 (3.62)	-1.32 (4.05)	-1.69 (3.18)	0.428
КТ-признаки, n (%)				
Симптом «матового стекла»	273 (92.5)	128 (97.7)	145 (88.4)	0.009
Фиброз: отсутствует	142 (48.1)	14 (10.7)	128 (78.0)	<0.001
Фиброз: одностороннее поражение	20 (6.8)	9 (6.9)	11 (6.7)	<0.001
Фиброз: двустороннее поражение	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	≤0.001
* частота дыхательных движений				
** степень насыщения крови кислородом				

В наших наблюдениях отмечено, что на момент госпитализации в обеих исследуемых группах увеличение ЧДД и снижение сатурации имели все пациенты, что являлось одним из показателей к госпитализации. Увеличение уровня сатурации и нормализация ЧДД отмечались на 1,5 суток раньше, в группе с ремдесивиром, по сравнению с контрольной группой (-1.69 (3.18)).

Также отмечено, что через 3-6 месяцев от начала заболевания фиброз, одно из самых серьезных осложнений пневмонии, меньше всего отмечался в группе пациентов, получавших терапию с ремдесивиром, чем в контрольной группе, 0.9% и 64%, соответственно.

Изменения в лабораторных данных.

Уже известно, что определенные лабораторные маркеры могут предсказать прогноз COVID-19 [5].

Изменения лейкоцитарной формулы у пациентов с COVID-19 имеет большое значение для прогнозирования тяжести заболевания [6].

В группе, находившейся на стандартной терапии без ремдесивира, лимфопения сохраняется более 5-дневной госпитализации; тогда как у пациентов, получивших ремдесивир, на 5 сутки лимфопении не наблюдалось (Таблица 3).

С неблагоприятными исходами COVID-19 связывают повышенные уровни D-димера, С-реактивного белка (СРБ) и высокочувствительного сердечного тропонина I [5,26,17,8,25].

Показатели биохимического анализа крови, а также коагулограммы не отличалась в двух исследуемых группах (Таблица 4).

Таблица 3.

Данные показателей общего анализа крови (ОАК).

(Table 3. Complete blood count (CBC) data).

	День 1	День 5	Изменение [†]
Основная группа с ремдесивиром (n=164)			
Лейкоциты	5.26 (2.22)	7.87 (3.36)	-2.09 (3.45)
Эритроциты	4.45 (0.46)	4.43 (0.57)	-0.03 (0.46)
Гемоглобин	129.95 (14.24)	128.74 (16.30)	0.36 (12.29)
Тромбоциты	196.12 (69.65)	264.43 (98.86)	-73.05 (77.75)
Лимфоциты	23.80 (9.76)	21.24 (12.18)	0.41 (12.54)
Нейтрофилы	65.59 (13.94)	68.34 (16.96)	0.56 (15.34)
Контрольная группа без ремдесивира (n=131)			
Лейкоциты	6.21 (2.65)	8.23 (3.43)	-1.23 (3.01)
Эритроциты	4.55 (0.55)	4.31 (0.62)	0.15 (0.36)
Гемоглобин	134.60 (17.57)	124.17 (17.39)	5.56 (9.92)
Тромбоциты	209.74 (113.47)	274.56 (123.64)	-89.11 (113.66)
Лимфоциты	19.93 (11.34)	17.51 (7.38)	-0.59 (12.28)
Нейтрофилы	67.60 (13.01)	72.24 (11.18)	-0.04 (16.44)
- все данные представлены как среднее значение со стандартным отклонением (mean (SD)).			
† вычислена разница между показателями первого и последнего дня			

Таблица 4.

Данные показателей биохимического анализа крови и коагулограммы.

(Table 4. Data of indicators of biochemical analysis of blood and coagulogram).

	День 1	День 2	День 3*	День 4*	День 5*	Изменение [†]
Основная группа с ремдесивиром (n=164)						
Мочевина	32.26 (16.18)	36.26 (14.17)				-1.18 (14.91)
Креатинин	0.93 (0.77)	0.90 (0.79)				0.12 (0.51)
Общий билирубин	0.45 (0.23)	0.50 (0.72)				-0.05 (0.70)
C-реактивный белок	4.47 (4.73)			2.42 (2.72)		3.90 (4.87)
Ферритин	421.34 (415.92)	461.80 (388.21)				-17.62 (149.48)
Тропонин I	6.68 (0.57)					
Прокальцитонин	4.64 (48.91)					
Гликолизированный гемоглобин	6.15 (1.13)					
Общий холестерин	13.21 (97.65)					
IL6	36.06 (44.20)				30.03 (95.77)	25.86 (99.47)
Фибриноген	4.56 (1.28)	3.90 (1.09)				0.89 (1.19)
D-димер	0.47 (0.88)	0.45 (0.99)	0.62 (1.15)			0.10 (1.14)
Контрольная группа без ремдесивира (n=131)						
Мочевина	34.84 (17.34)	43.90 (23.86)				-0.60 (11.28)
Креатинин	0.95 (0.44)	0.95 (0.37)				0.07 (0.26)
Общий билирубин	0.57 (0.25)	0.64 (0.26)				-0.02 (0.23)
C-реактивный белок	5.27 (5.05)			3.77 (3.96)		2.30 (6.06)
Ферритин	475.91 (412.22)	591.39 (537.71)				-79.30 (308.11)
Тропонин I	6.81 (0.53)					
Прокальцитонин	5.62 (41.14)					
Гликолизированный гемоглобин	7.17 (2.00)					
Общий холестерин	4.07 (1.04)					
IL6	30.79 (30.37)				34.26 (59.50)	-3.19 (71.47)
Фибриноген	4.65 (1.32)	5.08 (1.93)				0.46 (1.88)
D-димер	0.82 (1.41)	0.94 (1.64)	0.73 (1.29)			0.26 (0.82)
- все данные представлены как среднее значение со стандартным отклонением (mean (SD));						
† вычислена разница между показателями первого и последнего дня;						
* относится только к некоторым лабораторным показателям;						

Обсуждение

Ранние исследования имеют различные результаты терапевтической эффективности ремдесивира при COVID-19, тогда как SARS-CoV и MERS-CoV *in vitro* и *in vivo* исследования показали, что применение ремдесивира при COVID-19 ингибирует репликацию вируса, предотвращая выраженность клинических проявлений и изменения легочной патологии [9]. Наше исследование было нацелено на изучение терапевтического действия ремдесивира у пациентов с лабораторно-подтвержденным ПЦР результатом на SARS-CoV-2 и наличием осложненной пневмонии, подтвержденной визуализацией грудной клетки. Все пациенты, получавшие терапию ремдесивиром, имели тяжелую или опасную для жизни дыхательную недостаточность с насыщением кислорода <94%. Терапия ремдесивиром у пациентов проводилась в течение 5–7 дней, так как 5-дневный курс ремдесивира показал больше эффективности при улучшении тяжести заболевания по сравнению с 10-дневным режимом [3]. Важным моментом в нашем исследовании является то, что группа с ремдесивиром не получала стероидную терапию, включая дексаметазон. Этот пункт является важным, так как исключает влияние смешанных факторов на конечный результат исследования [9]. В целом, терапия ремдесивиром в нашей исследуемой группе переносилась хорошо без побочных эффектов.

Главным конечным результатом в нашем исследовании было время до выздоровления / улучшения клинического состояния. Данный показатель был ранее исследован в Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) [18] и ремдесивир показал сокращение времени до выздоровления у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, вне зависимости от пола и национальности [18]. Наше исследование поддерживает данный результат, так как ремдесивир показал уменьшение средней длительности пребывания в стационаре. Преимущество ремдесивира по сокращению времени до выздоровления и увеличению скорости выздоровления по сравнению с плацебо так же было опубликовано *Beigel et al.* [4] на основании крупнейшего рандомизированного клинического исследования, оценивающего использование ремдесивира у пациентов, с поражением нижних дыхательных путей [4]. Применение ремдесивира у пациентов со среднетяжелым течением заболевания, было так же изучено, и эффективность ремдесивира достигала 68% [14]. Наше исследование так же показало, что пациенты со среднетяжелым течением заболевания показывают выздоровление быстрее при применении ремдесивира, чем пациенты на стандартном протоколе лечения COVID-19, без противовирусной терапии вообще.

Касательно дыхательных осложнений COVID-19, наше исследование показывает, что ремдесивир превосходит по эффективности стандартное лечение. Снижение процента поражения легочной паренхимы, связанной с SAR-CoV, и предотвращение ухудшения функции легких у групп, получавших ремдесивир, было отмечено ранее в исследованиях. Наше исследование показало, что ЧДД нормализуется на 1,5 суток раньше в группе с ремдесивиром, что является одним из показателей улучшения состояния легких. Также одним

из важных результатов нашего исследования была значительная разница в образовании фиброза легких у пациентов на терапии с ремдесивиром и в контрольной группе с наиболее меньшим формированием фиброза у первой группы, на основании результатов КТ органов грудной клетки через 120-180 дней от начала заболевания. На данный момент недостаток исследований эффективности ремдесивира, не позволяет делать определённые заключения, но исследования на животных (модель - макаки резусы) показывают, что животные, получавшие ремдесивир, имеют меньший процент поражения паренхимы легких, и менее выраженную легочную инфильтрацию [30]. Следующее исследование на нечеловеческих приматах, показало, что ЧДД у животных, получавших ремдесивир с профилактической целью, оставалась в норме, тогда как терапевтическое лечение ремдесивира не показало такой же эффективности [20]. Данные результаты свидетельствуют о том, что после повреждения эпителиальных клеток легких лечение ремдесивиром может не влиять на тяжесть заболевания [20]. Однако, наше исследование показало, что терапевтическое применение ремдесивира у пациентов с подтвержденной патологией легких, связанной с SAR-CoV, так же может иметь результат, включая нормализацию ЧДД раньше чем у пациентов в контрольной группе и низкий процент образования фиброза легких.

Уже известно, что определенные лабораторные маркеры могут предсказать прогноз COVID-19 и лейкоцитарная формула у пациентов с COVID-19 имеет большое значение для прогнозирования тяжести заболевания [5]. Также лимфопения, как показатель воспаления крови, который связывают с «цитокиновым штормом» еще не до конца изучена при COVID-19 [15]. Однако уже известно, что процентное содержание лимфоцитов в крови обратно пропорционально тяжести и прогнозу заболевания [21]. Поэтому, было важно изучить влияние применения ремдесивира на динамику лимфопении у пациентов с COVID-19. Результаты данного исследования показали, что лимфопения у пациентов с терапией ремдесивира не наблюдается на 5-день после госпитализации по сравнению с пациентами на дексаметазоне. Данный результат свидетельствует о положительном влиянии ремдесивира на улучшения тяжести заболевания. Дополнительно к этому ранние исследования показали, что лимфопения длительностью больше 6 дней представляет собой независимый фактор риска неблагоприятного исхода у пациентов, получавших ремдесивир [9]. Однако, оценка факторов риска не проводилась в рамках нашего исследования, поэтому требуются дальнейшие наблюдения и анализы для подтверждения этих выводов. Также чаще с неблагоприятными исходами COVID-19 связывают повышенные уровни D-димера, СРБ, и высокочувствительного сердечного тропонина I [27,7,30,24]. Наши наблюдения не показали преимущество ремдесивира для контроля вышеперечисленных маркеров воспаления и тяжести заболевания. Однако, низкая разница в динамике повышения D-димера у пациентов на ремдесивире по сравнению со стандартным лечением может свидетельствовать об эффективном предотвращении прогрессирования нереспираторных

осложнений у пациентов с COVID-19. В целом, требуются дальнейшие исследования эффективности ремдесивира при контроле тяжести и нереспираторных осложнений у пациентов с COVID-19.

Ограничения.

Существует ряд ограничений нашего исследования, которые должны быть упомянуты. Во-первых, небольшой размер выборки и ретроспективный метод исследования не позволяют обобщать результаты исследования. Во-вторых, сравнительный анализ пациентов в контрольной группе с пациентами в основной группе на основании возраста, пола и коморбидности не был проведен из-за низкой выборки пациентов. Поэтому дальнейшие исследования должны учитывать это соответствие для исключения влияния смешанных факторов на конечный результат. В-третьих, относительная короткая продолжительность наблюдения не позволяет анализировать факторы риска для более глубокого анализа. Но, несмотря на вышеперечисленные ограничения, наше исследование включает важное наблюдение влияния ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 для дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

На данный момент существует только 3 рандомизированных клинических исследования, в которых сравнивалась эффективность ремдесивира с плацебо [4,13,28]. Однако результаты этих исследований противоречивы. Поэтому важно проводить исследования, в реальной клинической практике, как это было проведено в нашем исследовании. Также на данный момент существует недостаток наблюдений пациентов с тяжелым течением COVID-19 [14]. Учитывая все это, наше исследование было нацелено на ретроспективное изучение госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением заболевания.

Мы сравнили группу пациентов, получивших ремдесивир, и пациентов не получивших ремдесивир на дексаметазоне. Наибольшая эффективность отмечена у пациентов средней степени тяжести и у пациентов без инвазивной искусственной вентиляции легких и наше исследование показало, что применение ремдесивира сократило среднюю длительность пребывания пациентов в стационаре. Также наши наблюдения свидетельствуют о том, что лечение ремдесивиром может предотвратить прогрессирование более тяжелых респираторных осложнений COVID-19. На основании нашего анализа, мы считаем, что ремдесивир можно рассматривать как препарат выбора при этиопатогенетической терапии.

В заключении, наши данные свидетельствуют о том, что лечение ремдесивиром может не только снизить бремя болезни, но и сократить использование скудных ресурсов здравоохранения во время этой пандемии.

Финансирование

Данная работа финансируется НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других изданиях.

Литература:

1. Aleissa M., Silverman E., Paredes Acosta L., Nutt C., Richterman A., Marty F. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Remdesivir Treatment for COVID-19 // *Antimicrob Agents Chemother.* 2020. 65(1). 128p.
2. Alejandro Piscocoya, Luis F. Ng-Sueng, Angela Parra del Riego, Renato Cerna-Viacava, Vinay Pasupuleti, Yuani M. Roman, Priyaleela Thota, C. Michael White, Adrian V. Hernandez Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243705>
3. Ali K., Azher T., Baqi M., Binnie A., Borgia S., Carrier F.M., Cavayas Y.A., Chagnon N., Cheng M.P., Conly J., Costiniuk C., Daley P., Daneman N. et al. Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO); Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial // *CMAJ.* 2022 Feb 22;194(7):E242-E251. doi: 10.1503/cmaj.211698. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35045989; PMCID: PMC8863204.
4. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report // *N Eng J Med.* 2020. May 20. pmid:32445440
5. Ceccconi M., Piovani D., Brunetta E. et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy // *J Clin Med Res.* 2020. 9(5):1548. <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>.
6. Chen R., Sang L., Jiang M. et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. 146:89. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>.
7. Chibane S., Gibeau G., Poulin F. et al. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report // *J Thromb Thrombolysis.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02173-w>.
8. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020. 395(10239):1763-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
9. Dezza F.C., Oliva A., Mauro V., Romani F.E., Aronica R., et al. Real-life use of remdesivir-containing regimens in COVID-19: a retrospective case-control study // *Infez Med.* 2022 Jun 1;30(2):211-222. doi: 10.53854/liim-3002-6. PMID: 35693052; PMCID: PMC9177180.
10. Ferner R.E., Aronson J.K. Remdesivir in covid-19 // *BMJ.* 2020. 369: m1610 doi:10.1136/bmj.m1610 (18)
11. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for COVID-19. October 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> (Accessed on November 08, 2020).
12. Garibaldi B.T., Wang K., Robinson M.L., Zeger S.L., Bandeen-Roche K., Wang M.C., Alexander G.C., Gupta A., Bollinger R., Xu Y. Comparison of Time to Clinical Improvement With vs Without Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19 // *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e213071. doi:

- 10.1001/jamanetworkopen.2021.3071. PMID: 33760094; PMCID: PMC7991975.
13. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S., Marks K.M., Bruno R., Montejano R., Spinner C.D., Galli M., Ahn M.Y., Nahass R.G., Chen Y.S. et al. GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301. Epub 2020 May 27. PMID: 32459919; PMCID: PMC7377062.
14. 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*. [Epub ahead of print] 2020 Apr 10. PMID: 32275812
15. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020. 382:1708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
16. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. 395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
17. Hu L., Chen S., Fu Y. et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China // *Clin Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539>.
18. Identifier NCT04280705, Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT); 2020 February <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04280705?term=NCT04280705&draw=2&rank=1&view=record>. (Accessed May 11 2020).
19. Lin H., Cho S., Meyyur Aravamudan V., Sanda H., Palraj R., Molton J., Venkatachalam I. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence // *Infection*, 2021. 49(3), pp.401-410.
20. Lin H.X.J., Cho S., Meyyur Aravamudan V., Sanda H.Y., Palraj R., Molton J.S., Venkatachalam I. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence // *Infection*. 2021 Jun;49(3):401-410. doi: 10.1007/s15010-020-01557-7. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33389708; PMCID: PMC7778417.
21. Ma A., Cheng J., Yang J., Dong M., Liao X., Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients // *Crit Care*. 2020. 24(1):288. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03007-0>.
22. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. (29 April 2020). (Accessed at www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19 on 2 February 2021).
23. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021. (Accessed at www.covid19treatmentguidelines.nih.gov on 2 February 2021).
24. Pavoni V., Gianesello L., Pazzi M., Stera C., Meconi T., Frigieri F.C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia // *J Thromb Thrombolysis*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7>.
25. Pya Yu., Bekbossynova M., Gaipov A., Lesbekov T., Kapyshev T., Kuanyshbek A., Tauekelova A., Litvinova L., Sailybayeva A., Vakhrushev I., Sarria-Santamera A. Mortality predictors of hospitalized patients with COVID-19: Retrospective cohort study from Nur-Sultan, Kazakhstan 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261272>
26. Shang W., Dong J., Ren Y., et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19 // *J Med Virol*. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>.
27. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost*. 2020. 120(6):998-1000. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
28. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., Arribas López J.R., Cattelan A.M., Soriano Viladomiu A., Ogbuagu O., Malhotra P., Mullane K.M. et al. GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349. PMID: 32821939; PMCID: PMC7442954.
29. Wang Y., Zhang D., Du G., Zhao J., Jin Y., Fu S. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet*. 2020. 395: 1569–78. 10.1016/S0140-6736(20)31022-9 PMID: 32423584
30. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J., van Doremalen N., Leighton I., et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 // *Nature*. 2020 Sep;585(7824):273-276. doi: 10.1038/s41586-020-2423-5. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516797; PMCID: PMC7486271
31. Yaghi S., Ishida K. et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system // *Stroke*. 2020. 51(7): 2002-2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
32. 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. 395:1054. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

Контактная информация:

Таукелова Айнура - Заведующая отделением, врач кардиолог, НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Астана, ул. Туран 38.

e-mail: ainuratau@mail.ru

Mob.phone: 87013857881