

Получена: 02 апреля 2021 / Принята: 26 мая 2021 / Опубликовано online: 30 июня 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.3.001

УДК 616.40:615.7

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РЕМДЕСИВИР В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Ажар Гиният ¹, Шолпан А. Кулжанова ², <https://orcid.org/000-0002-4118-4905>

Гульнара Т. Тулешова ², <https://orcid.org/0000-0002-7309-5165>

Майя Е. Конкаева ², <https://orcid.org/0000-0002-1634-3855>

Зауреш К. Смагулова ², Назира Е. Бейсенбиева ²,

Айгуль М. Утегенова ², <https://orcid.org/0000-0002-5777-3747>

Гульсимжан О. Туребаева ²,

Гаухар А. Нурахметова ², <https://orcid.org/0000-0002-3279-9350>

Айдос Болатов ², <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

¹ Министерство здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. В настоящее время одним из перспективных противовирусных препаратов для лечения COVID-19 является Ремдесивир. Для окончательного решения вопроса о включении этого препарата в международные рекомендации для лечения COVID-19 необходимы дальнейшие исследования для оценки его эффективности и безопасности у пациентов с COVID-19.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность ремдесивира в комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования. В исследовании проанализированы данные 80 медицинских карт стационарного больного со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19. Исследование проводилось по историям болезней пациентов в ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата города Нур-Султан.

Работа проводилась в соответствии с заданием МЗ РК в рамках исследования по изучению эффективности ремдесивира в комплексном лечении пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и является открытым ретроспективным исследованием (протокол ЛЭК № 10 от 26.11.2020). Опытную группу (основная группа) составили 40 пациентов со среднетяжелой формой КВИ, которым дополнительно к стандартной терапии в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» по решению консилиума назначался препарат ремдесивир в дозе 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, всего 5 – 7 дней. Группу сравнения (контрольная группа) составили 40 пациентов, получавших патогенетическую и симптоматическую терапию без ремдесивира в соответствии с клиническим протоколом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами описательной статистики, проведен сравнительный анализ методом Т-теста (Стьюдент), анализ частот, расчёты Хи-квадрат с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0 и Jamovi.

Результаты и обсуждение. Настоящее исследование показало, что раннее начало противовирусной терапии Ремдесивиром по сравнению со стандартной терапией без противовирусного препарата пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 ассоциировано со статистически значимым клиническим улучшением и большим процентом элиминации вируса со слизистых оболочек верхних дыхательных путей по данным молекулярно-генетического исследования. В группе пациентов, получавших ремдесивир, полная ремиссия заболевания с нормализацией температуры тела и отсутствием жалоб на 7 дней госпитализации в стационар отмечалась достоверно чаще, чем в группе сравнения. Противовирусная терапия ремдесивиром назначалась пациентам с сопутствующей патологией (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия), являющейся фактором риска тяжелого, неблагоприятного течения заболевания. Не было зарегистрировано ни одного случая с ухудшением состояния пациента за счет прогрессирования инфекционного процесса на фоне применения ремдесивира. Тогда как в контрольной группе у 10% пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием осложнений. Все эти пациенты имели факторы риска развития тяжелого течения COVID-19.

Выводы. Полученные результаты показали, что Ремдесивир является эффективным противовирусным препаратом в комплексном лечении коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести. Раннее назначение препарата у пациентов со среднетяжелой формой болезни может предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелого состояния и развития осложнений, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусный препарат, ремдесивир.

Abstract

CLINICAL EFFICACY OF THE ANTIVIRAL DRUG REMDESIVIR IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

Azhar Giniyat¹, Sholpan A. Kulzhanova², <https://orcid.org/000-0002-4118-4905>

Gulnara T. Tuleshova², <https://orcid.org/0000-0002-7309-5165>

Maiya E. Konkayeva², <https://orcid.org/0000-0002-1634-3855>

Zauresh K. Smagulova²,

Nazira Nu. Beisenbieva²,

Aigul M. Utegenova², <https://orcid.org/0000-0002-5777-3747>

Gulsimzhan O. Turebaeva² ,

Gaukhar A. Nurakhmetova², <https://orcid.org/0000-0002-3279-9350>

Aidos Bolatov², <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

¹ Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² Non-profit JSC "Astana Medical University",
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Currently, one of the promising antiviral drugs for the treatment of COVID-19 is remdesivir. For a final decision on the inclusion of this drug in the international recommendations for the treatment of COVID-19, further studies are needed to evaluate its effectiveness and safety in patients with COVID-19.

The aim of the study is to study the clinical efficacy of remdesivir in the comprehensive therapy of patients with moderate severity of COVID-19.

Materials and methods of research. In the study data was analyzed from 80 medical records of an inpatient patient with a moderate form of COVID-19.

The work was carried out in accordance with the task of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan as part of a clinical study which is an open retrospective study to evaluate the effectiveness of remdesivir in the comprehensive treatment of patients with COVID-19. The experimental group (the main group) consisted of 40 patients with a moderate form of COVID-19 were prescribed remdesivir at a dose of 200 mg IV on 1st day, then 100 mg IV daily, for a total of 5-7 days in addition to standard therapy. The comparison group (control group) consisted of 40 patients who received pathogenetic and symptomatic therapy without remdesivir in accordance with the clinical protocol.

Statistical processing of the obtained data was carried out by methods of descriptive statistics, using a comparative analysis by the T-test Student method, frequency analysis, Chi-square calculations with the IBM SPSS Statistics 20.0 and Jamovi programs.

Results and discussion. The study showed that an early start of antiviral therapy with Remdesivir compared to standard therapy without an antiviral drug in patients with a moderate form of COVID-19 is associated with a statistically significant clinical improvement and a large percentage of virus elimination from the upper respiratory tract proved by molecular genetic study.

In the group of patients receiving remdesivir, complete remission of the disease with normalization of body temperature and no complaints for 7 days of hospitalization was significantly more often than in the comparison group. Antiviral therapy with the remdesivir was prescribed to patients with concomitant pathology (diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension), which is a risk factor for a severe, unfavorable course of the disease. There were no cases of deterioration of the patient's condition due to the progression of the infectious process during the use of remdesivir. Whereas in the control group, 10% of patients had progression of the disease with the development of complications. All these patients had risk factors for the development of severe COVID-19.

Conclusion. The results obtained showed that the remdesivir is an effective antiviral drug in the comprehensive treatment of COVID-19 coronavirus infection of moderate severity. Early administration of the drug in patients with a moderate form of the disease can prevent the progression of the disease to a more severe condition and the development of complications that require additional medical interventions. This drug can be used in patients with concomitant pathologies that are risk factors for a severe, unfavorable course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral drug, remdesivir.

Түйіндеме

COVID-19 КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ КЕШЕНДІ ЕМДЕУДЕГІ РЕМДЕСИВИР ВИРУСҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

Ажар Ғиният ¹, Шолпан А. Кулжанова ², <https://orcid.org/0000-0002-4118-4905>**Гульнара Т. Тулешова ², <https://orcid.org/0000-0002-7309-5165>****Майя Е. Конкаева ², <https://orcid.org/0000-0002-1634-3855>****Зауреш К. Смагулова ², Назира Е. Бейсенбиева ²,****Айгуль М. Утегенова ², <https://orcid.org/0000-0002-5777-3747>****Гульсимжан О. Туребаева ²,****Гаухар А. Нурахметова ², <https://orcid.org/0000-0002-3279-9350>****Айдос Болатов ², <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>**¹ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Қазіргі уақытта COVID-19 емдеуге арналған вирусқа қарсы дәрі-дәрмектердің бірі-ремдесивир. Осы препаратты COVID-19 емдеуге арналған халықаралық ұсыныстарға енгізу мәселесін түпкілікті шешу үшін COVID-19 пациенттерінде оның тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін қосымша зерттеулер қажет.

Зерттеудің мақсаты: орташа ауырлықтағы COVID-19 коронавирустық инфекциясы бар науқастарды кешенді емдеудегі ремдесивир препаратының клиникалық тиімділігін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеуде COVID-19 коронавирустық инфекциясының орташа ауыр түрі бар стационарлық науқастың 80 медициналық картасының деректері талданды.

Жұмыс COVID-19 коронавирустық инфекциясы бар пациенттерді кешенді емдеудегі ремдесивирдің тиімділігін зерттеу бойынша клиникалық зерттеу аясында ҚР ДСМ тапсырмасына сәйкес жүргізілді және ашық ретроспективті зерттеу болып табылады.

Алынған деректерді статистикалық өңдеу сипаттамалық статистика әдістерімен жүргізілді, Т-тест (студент) әдісімен салыстырмалы талдау, жиіліктерді талдау, IBM SPSS Statistics 20.0 және Jamovi бағдарламасы көмегімен Хи-квадраттық есептеулер жүргізілді.

Нәтижелер мен талқылау. Осы зерттеу Covid-19 орташа ауыр түрі бар пациенттердің вирусқа қарсы препараты жоқ стандартты терапиямен салыстырғанда Ремдесивирмен вирусқа қарсы терапияның ерте басталуы статистикалық маңызды клиникалық жақсарумен байланысты екенін көрсетті және молекулалық-генетикалық зерттеуге сәйкес жоғарғы тыныс жолдарының шырышты қабығынан вирустың жойылуының үлкен пайызымен байланысты. Ремдесивир қабылдаған пациенттер тобында дене температурасының қалыпқа келуімен және ауруханаға жатқызудың 7 күнінде шағымдардың болмауымен аурудың толық ремиссиясы салыстыру тобына қарағанда едәуір жиі байқалды.

Ремдесивирмен вирусқа қарсы терапия аурудың ауыр, қолайсыз ағымының қауіп факторы болып табылатын қатар жүретін патологиясы бар пациенттерге (қант диабеті, семіздік, артериялық гипертензия) тағайындалды. Ремдесивирді қолдану аясында инфекциялық процестің үдеуі есебінен пациенттің жағдайының нашарлауымен бірде-бір жағдай тіркелген жоқ. Ал бақылау тобында пациенттердің 10%-ында асқынулардың дамуымен аурудың өршуі байқалды. Бұл пациенттердің барлығында ауыр COVID-19 даму қауіп факторлары болды.

Тұжырымдар. Нәтижелер Ремдесивирдің орташа ауырлықтағы COVID-19 коронавирустық инфекциясын кешенді емдеуде тиімді вирусқа қарсы препарат екенін көрсетті. Препаратты аурудың орташа ауыр түрі бар пациенттерде ерте тағайындау аурудың неғұрлым ауыр жағдайға дейін өршуіне және қосымша медициналық араласуды талап ететін асқынулардың дамуына жол бермейді.

Түйінді сөздер: COVID-19 коронавирустық инфекциясы, SARS-CoV-2, вирусқа қарсы препарат, ремдесивир.

Библиографическая ссылка:

Гиният А.Г., Кулжанова Ш.А., Тулешова Г.Т., Конкаева М.Е., Смагулова З.К., Бейсенбиева Н.Е., Утегенова А.М., Туребаева Г.О., Нурахметова Г.А., Болатов А. Клиническая эффективность противовирусного препарата ремдесивир в комплексном лечении пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 // Наука и Здравоохранение. 2021. 3 (Т.23). С. 6-15. doi:10.34689/SH.2021.23.3.001

Giniyat A.G., Kulzhanova Sh. A., Tuleshova G.T., Konkayeva M.E., Smagulova Z. K., Beisenbieva N.Nu., Utegenova A.M., Turebaeva G.O., Nurakhmetova G.A., Bolatov A. Clinical efficacy of the antiviral drug remdesivir in the comprehensive treatment of patients with COVID-19 // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, 3 (Vol.23), pp. 6-15. doi 10.34689/SH.2021.23.3.001

Ғиният А.Г., Кулжанова Ш.А., Тулешова Г.Т., Конкаева М.Е., Смагулова З.К., Бейсенбиева Н.Е., Утегенова А.М., Туребаева Г.О., Нурахметова Г.А., Болатов А. COVID-19 коронавирустық инфекциясы бар пациенттерді кешенді емдеудегі ремдесивир вирусқа қарсы препаратының клиникалық тиімділігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 3 (Т.23). Б. 6-15. doi:10.34689/SH.2021.23.3.001

Актуальность

Вопрос этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, остается до настоящего времени открытым [1]. Заболевание является вновь возникшим, в связи с чем отсутствуют стандарты его лечения, нет достаточной доказательной базы и опыта применения противовирусных препаратов при коронавирусной инфекции COVID-19, требуются систематические обзоры и метаанализы для обоснования их применения [2].

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) поставила перед мировым медицинским сообществом необходимость разработки новых противовирусных препаратов в сжатые сроки. Как известно, создание новых специфических препаратов для лечения конкретно новой инфекции является длительным процессом, занимающим при наилучшем стечении обстоятельств несколько лет. Поэтому основная стратегия заключалась в исследовании эффективности существующих противовирусных препаратов, с доказанной эффективностью и безопасностью в отношении других нозологий, которые потенциально могли быть эффективны, с учетом их механизма действия, на вирус SARS-CoV-2, генетический материал которого представлен одноцепочечной молекулой РНК, идентичной другим одноцепочечным РНК-вирусам [3-7].

Ремдесивир - новый противовирусный препарат, аденозиновый нуклеотидный аналог, изначально разработанный для лечения лихорадки Эбола [8, 9]. Препарат имеет широкий спектр действия на РНК-вирусы, включая Coronaviridae (такие как SARS-CoV, MERS-CoV и штаммы коронавируса летучих мышей) и Paramyxoviridae (вирус Nipah, вирус Hendra) [10, 11]. В дальнейшем была продемонстрирована активность против SARS-CoV-2 in vitro [12]. К концу мая 2020 появились первые результаты двух клинических рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности ремдесивира [13, 14, 15].

Первая работа – это международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ремдесивира (назначался на 10 дней во время нахождения в стационаре, либо до момента выписки или смерти). В исследование включено 1062 пациентов с подтвержденным случаем COVID-19 и объективными признаками поражения легких. 89% пациентов имели тяжелую форму течения, а 26% пациентов на момент включения находились на инвазивной ИВЛ или ЭКМО [13, 14]. Согласно предварительной публикации, ремдесивир ускорял процесс выздоровления: выписка из стационара или отсутствие потребности в кислороде отмечена на 11 день против 15 дней на фоне плацебо (ОЧ* 1.32, 95% ДИ 1.12-1.55). Эффект наблюдался как при назначении препарата в первые 10 дней от начала симптомов, так и в более поздние сроки. Однако, у пациентов уже находившихся на ИВЛ или ЭКМО в момент рандомизации, препарат никак не влиял на течение заболевания (ОЧ 0.95, 95% ДИ 0.64-1.42). Ремдесивир не проявил эффекта и у более легкой категории пациентов, без гипоксии и тахипноэ (ОЧ 1.09, 95% ДИ 0.73-1.62). Надо уточнить, что эта группа была

недостаточна по количеству пациентов для получения достоверного результата.

Следующее двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в клиниках КНР, не показало статистически значимого эффекта ремдесивира при COVID-19. Было включено 237 пациентов с тяжелым течением (гипоксия и подтвержденная пневмония). Результаты исследования показали, что смертность в обеих группах сравнения была практически одинакова (14% и 13% на плацебо), не установлены достоверные различия и в продолжительности наступления клинического улучшения среди пациентов, получивших ремдесивир и плацебо [15].

В настоящее время ремдесивир является перспективным противовирусным препаратом для лечения COVID-19 [16-21]. Для окончательного решения вопроса о включении этого препарата в международные рекомендации для лечения COVID-19 необходимы дальнейшие исследования для оценки его эффективности и безопасности у пациентов с COVID-19.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность ремдесивира в комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования. В исследовании проанализированы данные 80 медицинских карт стационарного больного со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19. Исследование проводилось по историям болезней пациентов в ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата города Нур-Султан.

Все пациенты, медицинские карты которых включены в исследование, соответствовали следующим критериям включения:

- SARS-CoV-2-инфекция верифицирована методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
 - изменения по данным КТ органов грудной клетки соответствовали вирусному поражению легких минимального или среднего объема (КТ 1–2);
 - среднетяжелое течение заболевания [КП «Коронавирусная инфекция COVID-19»].
- Критерии исключения из исследования:
- декомпенсированные хронические заболевания почек, печени и сердца;
 - беременность и период лактации;
 - наличие у пациента повышенной чувствительности к ремдесивиру или любому другому компоненту препарата.

Исследование проводилось в соответствии с заданием МЗ РК в рамках исследования по изучению эффективности ремдесивира в комплексном лечении пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и является открытым ретроспективным исследованием. Опытную группу (основная группа) составили 40 пациентов со среднетяжелой формой КВИ, которым дополнительно к стандартной терапии в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» по решению консилиума назначался препарат ремдесивир в дозе 200 мг в/в в 1-й день, затем 100 мг в/в ежедневно, всего 5 – 7 дней.

Группу сравнения (контрольная группа) составили 40 пациентов, получавших патогенетическую и симптоматическую терапию без ремдесивира в соответствии с клиническим протоколом. Сравнимые группы больных существенно не различались по возрасту, полу и по основным клиническим проявлениям КВИ COVID-19. Возраст пациентов составлял от 30 до 73 лет (мужчин – 52%, женщин 48%). У всех больных наблюдались клинические признаки COVID-19: повышение температуры тела до 38,0°C и выше, респираторные проявления (насморк, заложенность носа, отсутствие обоняния, боль, першение в горле, кашель, боль в

грудной клетке, одышка при физической нагрузке), симптомы интоксикации (головная боль, боль в суставах, ломота в теле, слабость, потливость, озноб). Длительность заболевания у больных с момента появления первых признаков заболевания до госпитализации в стационар составляла от 2 до 10 дней. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертония (АГ) (41,3%), ожирение (51,2%) и сахарный диабет (СД) (18,8%). Распределение сопутствующих заболеваний было сходным между двумя группами сравнения (таблица 1).

Таблица 1.

Демографические и клинические характеристики пациентов COVID-19 на момент госпитализации в стационар.

(Table 1. Demographic and clinical characteristics of COVID-19 patients at the time of hospitalization).

Характеристики	Всего (n=80)	Опытная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	χ^2	P
Возраст, лет ($M \pm SD$)	53,4 $\pm$ 9,6	53,1 $\pm$ 10,5	53,6 $\pm$ 8,75	-	0,827
Мужской пол, случаи (%)	41 (52)	22 (55,0)	19 (47,5)	0,45	0,502
День госпитализации ($M \pm SD$)	6,45 $\pm$ 2,54	6,25 $\pm$ 2,75	6,65 $\pm$ 2,32	-	0,484
СД, случаи (%)	15 (18,8)	10 (25,0)	5 (12,5)	2,05	0,152
АГ, случаи (%)	33 (41,3)	19 (47,5)	14 (35,0)	1,29	0,256
Ожирение, случаи (%)	41 (51,2)	22 (55,0)	19 (47,5)	0,45	0,502

Оценку эффективности ремдесивира проводили на основании клинических критериев (длительности основных клинических признаков болезни на фоне лечения, при этом учитывались сроки нормализации температуры и исчезновения симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности, сроки обратного развития катаральных симптомов, продолжительность нахождения в стационаре), наступление санации от вируса SARS-CoV-2 по результатам ПЦР отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки к моменту выписки из стационара.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами описательной статистики, проведен сравнительный анализ методом Т-теста (Стьюдент), анализ частот, расчёты Хи-квадрат с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0 и Jamovi.

Результаты исследования.

Одним из критериев эффективности препарата ремдесивир была нормализация температуры тела, значительное снижение симптомов интоксикации в первые двое суток с момента начала противовирусной терапии. Нормализация температуры тела и значительное уменьшение симптомов интоксикации на 1-2 день приема препарата отмечено у 32 пациентов (80%), тогда как в группе сравнения только у 18 больного (45%). К третьему дню приема препарата наблюдалась положительная динамика заболевания с нормализацией температуры тела и значительным уменьшением симптомов интоксикации у 36 пациентов, что составило 90% от общего числа больных, получавших ремдесивир. Тогда, как в контрольной группе их число не превышало 24 человек (60%) (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели температуры тела на 1-2 и 3 дни приема препарата.

(Table 2. Body temperature indicators for 1-2 and 3 days of taking the medication.)

Группа сравнения	День приема препарата	
	1-2 день	3 день
Опытная группа (n=40)	32 (80%)	36 (90%)
Контрольная группа (n=40)	18 (45%)	24 (60%)
p	< 0,05	< 0,05

Средняя продолжительность лихорадочного периода у больных составляла в 1-й группе 2,1 дня, во 2-й - 4,1 (P < 0,05).

Наряду с нормализацией температуры тела, положительная динамика других симптомов болезни чаще регистрировалась у пациентов, получавших ремдесивир. Так, на 7 день госпитализации в стационар наблюдалось уменьшение частоты случаев встречаемости болей в грудной клетке (10% против 17,9%, p>0,05), достоверное снижение частоты случаев выявления слабости (45% против 75%, p<0,05), сухого кашля (20% против 40%, p<0,05).

Полученные данные свидетельствуют о преимущественном клиническом эффекте комплексной терапии, включающей ремдесивир, в сравнении со стандартной терапией.

Влияние ремдесивира на частоту случаев встречаемости симптомов (в %) у пациентов со среднетяжелым COVID-19 на 1, 7 и 14 дни госпитализации в стационар представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Данные частоты случаев встречаемости симптомов (в %) на 1, 7 и 14 дни госпитализации в стационар
(Table 3. Data on the frequency of occurrence of symptoms (in %) on days 1, 7 and 14 of hospitalization in the hospital).

Симптом	Опытная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)			p 1	p 2	p 3
	1	7	14	1	7	14			
Слабость	100	45,0	5,0	100	75,0	10,0	>0,05	< 0,05	>0,05
Сухой кашель	75,0	20,0	10,0	80,0	40,0	15,0	>0,05	< 0,05	>0,05
Боль в груди	42,5	10,0	0	57,5	17,9	2,5	>0,05	>0,05	>0,05

p1 – достоверность различий в сравниваемых группах на 1 день, p2 – на 7 день, p3 – на 14 день госпитализации

Критериями средней степени тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 являются одышка при физической нагрузке, показатели частота дыхательных движений (ЧДД) 20-22 в мин., сатурация кислорода SpO2 в пределах 94-96%, КТ 1-2 (объем поражения легких до 50%) (КП «Коронавирусная инфекция COVID-19»).

Сатурация – это один из важнейших показателей степени тяжести пациентов с COVID-19. Как видно из таблицы 4, в первый день госпитализации сатурация была снижена у пациентов двух групп сравнения и соответствовала средней степени тяжести болезни.

Таблица 4.

Показатели сатурации кислорода (SpO2) у пациентов, получавших ремдесивир, и без него на 1, 7, 14 день госпитализации

(Table 4. Oxygen saturation indicators (SpO2) in patients receiving remdesivir and without it on the 1st, 7th, 14th day of hospitalization).

День госпитализации	Группа сравнения	N	Mean	Median	SD	SE
SpO2-1 день	Контрольная (1)	40	96.4	97.0	2.58	0.408
	Опытная (2)	40	96.9	98.0	2.83	0.447
SpO2-7 день	Контрольная (1)	40	96.0	97.0	2.40	0.379
	Опытная (2)	40	97.7	98.0	1.21	0.191
SpO2-14 день	Контрольная (1)	40	96.4	97.0	3.61	0.570
	Опытная (2)	40	97.8	98.0	1.13	0.178

На фоне применения ремдесивира на 7 и 14 день госпитализации наблюдалось повышение показателей сатурации кислорода, тогда как в группе сравнения данный показатель несколько снижался на 7 день,

достигая исходных показателей на 14 день (рисунок 1), при этом достоверно отличаясь от показателей сатурации кислорода в опытной группе.

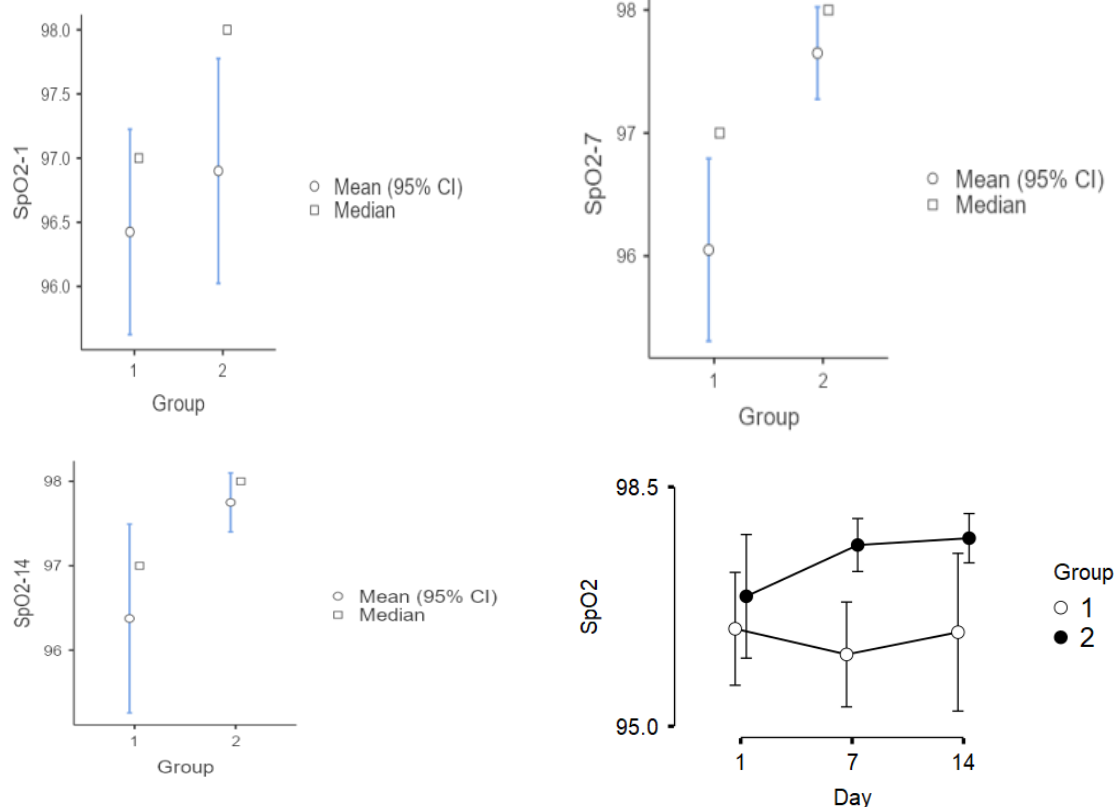


Рисунок 1. Динамика показателей сатурации кислорода на 7, 14 дни госпитализации пациентов с COVID-19.
(Dynamics of oxygen saturation indicators on the 7th and 14th days of hospitalization of patients with COVID-19.)

Частота дыхания имела положительную динамику в двух сравниваемых группах без статистически достоверных различий между группами сравнения на 7 и 14 дни госпитализации (таблица 5).

Следующие критерии среднетяжелого течения COVID-19 одышка при физической нагрузке и ДН 0-1 (таблица 6).

Таблица 5.

Показатели ЧДД у пациентов COVID-19, получавших ремдесивир, и без него на 1, 7, 14 день госпитализации.

(Table 5. FRM indicators in COVID-19 patients receiving remdesivir and without it on the 1st, 7th, 14th day of hospitalization).

День госпитализации	Группа сравнения	N	Mean	Median	SD	SE
ЧДД-1 день	Контрольная (1)	40	22.4	21.0	3.73	0.589
	Опытная (2)	40	21.8	20.0	12.44	1.967
ЧДД -7 день	Контрольная (1)	40	20.7	20.0	2.66	0.421
	Опытная (2)	40	19.4	19.0	2.33	0.368
ЧДД-14 день	Контрольная (1)	40	19.6	19.0	2.19	0.347
	Опытная (2)	40	18.2	18.0	1.32	0.208

Таблица 6.

Частота случаев встречаемости симптомов (в %) у пациентов на 1, 7 и 14 дни госпитализации в стационар.

(Table 6. Frequency of occurrence of symptoms (in %) in patients on days 1, 7 and 14 of hospitalization).

Симптом	Опытная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)			p 1	p 2	p 3
	1	7	14	1	7	14			
Одышка при физической нагрузке	60,0	15,0	0	52,5	25,0	7,5	>0,05	>0,05	>0,05
ДН 0-1	30,0	0	0	25,0	15,0	2,5	>0,05	< 0,05	>0,05

p1 – достоверность различий в сравниваемых группах на 1 день, p2 – на 7 день, p3 – на 14 день госпитализации

Из представленных данных видно, что одышка при физической нагрузке на 7 и 14 дни госпитализации значительно реже встречалась в группе пациентов, получавших ремдесивир, однако без достоверных различий. Дыхательная недостаточность на фоне ремдесивира достоверно регрессировала в сравнении с контрольной группой. На 7 день госпитализации частота встречаемости ДН была значительно ниже в группе пациентов, получавших ремдесивир по сравнению с контрольной группой (0% против 15%, $p < 0.05$).

Наличие у 25% (контрольная группа) и 30% (опытная группа) пациентов при поступлении в

стационар одышки при физической нагрузке, снижения показателей сатурации кислорода и увеличения ЧДД явилось показанием к назначению оксигенотерапии увлажненным кислородом. При этом на фоне ремдесивира на 7 день госпитализации только 15% пациентов, получавших ремдесивир, продолжали получать увлажненный кислород, тогда как в группе сравнения их число составило 25% пациентов.

Наряду со сравнительным анализом динамики клинических критериев в двух группах сравнения, проведена оценка динамики лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ) на 1, 7, 14 дни госпитализации (таблица 7).

Таблица 7

Содержание лейкоцитов и СРБ у пациентов COVID-19, получавших ремдесивир, и без него на 1, 7, 14 день госпитализации

(Table 7. The content of white blood cells and CRP in COVID-19 patients receiving remdesivir, and without it on the 1st, 7th, 14th day of hospitalization).

День госпитализации	Группа сравнения	N	Mean	SD
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ -1 день	Контрольная (1)	40	5.80	2.43
	Опытная (2)	40	8.77	4.03
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ -7 день	Контрольная (1)	8	9.55	4.24
	Опытная (2)	23	5.13	1.23
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ -14 день	Контрольная (1)	21	6.40	2.13
	Опытная (2)	6	7.57	3.67
СРБ, мг/л – 1 день	Контрольная (1)	40	37.8	32.2
	Опытная (2)	40	30.5	67.6
СРБ, мг/л – 7 день	Контрольная (1)	1	13.3	
	Опытная (2)	23	27.3	31.4
СРБ, мг/л – 14 день	Контрольная (1)	17	19.2	26.8
	Опытная (2)	5	19.7	26.1

Из таблицы видно, что при поступлении у пациентов всех групп количество лейкоцитов было в пределах нормы. В процессе лечения содержание лейкоцитов существенно не изменялось, с небольшой тенденцией к увеличению в группе контроля.

С-реактивный белок был повышен во всех группах сравнения, в процессе лечения на 7 день госпитализации снижался значительно в группе пациентов, получавших ремдесивир, однако без достоверных различий (19,2% против 30,7%, $p>0,05$).

В группе пациентов, получавших ремдесивир (таблица 8), полная ремиссия заболевания с нормализацией температуры тела и отсутствием жалоб на 7 дней госпитализации в стационар отмечалось у

60,0% пациентов, на 12-14 день госпитализации у 40,0% пациентов в связи с поздним назначением противовирусной терапии на 4-8 день госпитализации. В контрольной группе, полное улучшение состояния на 7 день госпитализации наблюдалось только у 37,5% пациентов, на 14 день госпитализации улучшение состояния отмечено еще у 52,5% пациентов, всего 90%. Не было зарегистрировано ни одного случая с ухудшением состояния пациента за счет прогрессирования инфекционного процесса на фоне применения ремдесивира. Тогда как в контрольной группе у 10% пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием осложнений. Все эти пациенты имели факторы риска развития тяжелого течения COVID-19.

Таблица 8

Частота случаев улучшения состояния (в %) у пациентов со среднетяжелым COVID-19 на 7 и 14 дни госпитализации в стационар.

(Table 8. The frequency of cases of improvement of the condition (in %) in patients with moderate COVID-19 on days 7 and 14 of hospitalization).

Показатель	Опытная группа (n=40)		Контрольная группа (n=40)		p 1	p 2
	7	14	7	14		
Улучшение состояния	60,0	100,0	37,5	90,0	< 0,05	>0,05

Средняя длительность пребывания пациентов COVID-19 со средней степенью тяжести составляла на фоне применения ремдесивира – 7 к/дней, в контрольной группе – 10,4 койко/дня, то есть пребывание пациентов на койке сокращалось на 3 дня.

Процент пациентов с отрицательными результатами ПЦР на момент выписки из стационара был статистически больше в группе ремдесивира по сравнению с группой стандартной терапии: 37 (92,5%) против 28 (70,0%, $p< 0,05$) (таблица 9).

Таблица 9.

Влияние ремдесивира на частоту появления отрицательного результата ПЦР отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки при выписке из стационара.

(Table 9. The effect of remdesivir on the frequency of negative PCR results released from the nasopharyngeal and oropharyngeal mucosa upon discharge from the hospital).

Группа сравнения	Отрицательный ПЦР	Положительный ПЦР
Опытная группа (n=40)	37 (92,5%)	3 (7,5%)
Контрольная группа (n=40)	28 (70,0%)	12 (30,0%)
p	< 0,05	< 0,05

Следует отметить хорошую переносимость ремдесивира пациентами. Ни в одном случае не развились какие-либо побочные эффекты, в том числе и аллергические реакции на введение препарата.

Обсуждение

Несмотря на значительное число препаратов, которые в той или иной степени оценивались и продолжают изучаться при COVID-19, до настоящего времени нет убедительных данных об их клинической эффективности.

Результаты международных рандомизированных исследований показали клиническую эффективность и безопасность ремдесивира в комплексном лечении коронавирусной инфекции COVID-19 по сравнению с применением только препаратов патогенетической и симптоматической терапии.

Ремдесивир относится к классу противовирусных препаратов, которые ингибируют РНК-зависимую полимеразу – фермент, необходимый для репликации ряда РНК-вирусов [9]. Поскольку ингибирование

фермента препятствует репликации вируса в инфицированных клетках, он проявляет антивирусную активность в отношении ряда одноцепочечных РНК-содержащих вирусов, таких как вирус Эбола, вирус Марбург, респираторно-синцитиальный вирус человека, вирус лихорадки Ласса, и коронавирусов (включая вирусы MERS и SARS) [10–11].

Ремдесивир используется при лечении COVID-19 в различных странах, после того как *in vitro* было продемонстрировано его антивирусное действие против SARS-CoV-2 [12]. Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований показывают, что пациенты, получавшие ремдесивир, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, имели клиническое улучшение, кроме того, снижалось прогрессирование заболевания у пациентов, нуждавшихся в кислородной терапии.

Таким образом, существуют экспериментальные и клинические данные касательно противовирусной активности ремдесивира в отношении вируса SARS-

CoV-2. Данные исследований показывают положительные эффекты для пациентов с COVID-19. Ремдесивир сокращает время до выздоровления госпитализированных пациентов, которым требуется дополнительный кислород, и может положительно повлиять на исходы заболевания, имея при этом благоприятный профиль безопасности.

Настоящее исследование показало, что раннее начало противовирусной терапии Ремдесивиром по сравнению со стандартной терапией без противовирусного препарата пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 ассоциировано со статистически значимым клиническим улучшением и большим процентом элиминации вируса со слизистых оболочек верхних дыхательных путей по данным молекулярно-генетического исследования.

Назначение ремдесивира способствовало статистически значимому повышению вероятности клинического улучшения состояния пациентов в виде нормализации температуры тела и отсутствия жалоб уже к 7 дню госпитализации, что сокращало количество койко-дней, тем самым уменьшая затраты на лечение пациентов. Очень важно, что противовирусная терапия ремдесивиром назначалась пациентам с сопутствующей патологией (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия), являющейся фактором риска тяжелого, неблагоприятного течения заболевания. Ранее назначение препарата данной категории пациентов очень важно для предупреждения быстрого прогрессирования патологических изменений легочной ткани при COVID-19, начинающегося со 2-й недели заболевания, что еще более значимо поднимает вопрос актуальности раннего назначения противовирусного препарата для профилактики развития осложнений и неблагоприятного исхода болезни. В группе пациентов, получавших ремдесивир, полная ремиссия заболевания с нормализацией температуры тела и отсутствием жалоб на 7 дней госпитализации в стационар отмечалась достоверно чаще, чем в группе сравнения. Не было зарегистрировано ни одного случая с ухудшением состояния пациента за счет прогрессирования инфекционного процесса на фоне применения ремдесивира. Тогда как в контрольной группе у 10% пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием осложнений. Все эти пациенты имели факторы риска развития тяжелого течения COVID-19.

Полученные данные дают основание предположить, что лечение ремдесивиром может предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелого состояния, о чем свидетельствуют отсутствие случаев возникновения необходимости в респираторной поддержке среди пациентов, которым она не требовалась, и отсутствие пациентов, нуждающихся в более высоком уровне респираторной поддержки во время терапии. Лечение ремдесивиром было связано с меньшим количеством дней респираторной поддержки у пациентов, получавших увлажненный кислород.

Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что лечение ремдесивиром может не только снизить бремя болезни, но и снизить использование ограниченных ресурсов здравоохранения в период этой

пандемии. Исследования по изучению клинической эффективности и безопасности ремдесивира при коронавирусной инфекции COVID-19 требуют своего дальнейшего продолжения для получения более достоверных данных.

Выводы:

1. Ремдесивир является эффективным противовирусным препаратом в комплексном лечении коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести.

2. Раннее начало противовирусной терапии Ремдесивиром по сравнению со стандартной терапией без противовирусного препарата пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 ассоциировано со статистически значимым клиническим улучшением и большим процентом элиминации вируса со слизистых оболочек верхних дыхательных путей по данным молекулярно-генетического исследования.

3. Этиотропное лечение Ремдесивиром у пациентов со среднетяжелой формой болезни может предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелого состояния и развития осложнений, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Вклад авторов:

Гиният А., Кулжанова Ш.А. – научное руководство, концептуализация и критический анализ проведенного поиска, оформление.

Конкаева М.Е., Смагулова З.К., Бейсенбиева Н.Е., Турбаева Г.О., Нурахметова Г.А. – набор данных, описательная часть, формальный анализ.

Тулешова Г.Т., Утегенова А.М., Болатов А. – менеджмент ресурсов исследования, статистическая обработка.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Сведения о публикации: результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Pascarella G., Strumia A., Piliago C., Bruno F., Del Buono R. and Costa F. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Int Med 2020; 288(2): 192-206.

2. Eroglu E., Toprak G. Overview of favipiravir and remdesivir treatment for COVID-19. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2021; Vol. 12(4): 1950-1957.

3. Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K. and Yuen S. Genomic characterization of the 2019 novel human pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect 2020; 9(1): 221-36.

4. Naqvi A.A.T., Fatima K., Mohammad T., Fatima U., Singh I.K. and Singh A.: Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020; 1866(10): 165878.

5. Naqvi A.A.T., Fatima K., Mohammad T., Fatima U., Singh I.K. and Singh A.: Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(10): 165878.
6. Chen Y., Liu Q. and Guo D.: Emerging coronaviruses: Genome structure, replication and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92(4): 418-23.
7. Fung T.S. and Liu D.X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019; 73: 529-57.
8. Kortepeter M.G., Dierberg K., Shenoy E.S. and Cieslak T.J. Medical Countermeasures Working Group of the National Ebola T, Education Center's Special Pathogens Research N. Marburg virus disease: A summary for clinicians. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 233-42.
9. Siegel D., Hui H.C., Doerffler E., Clarke M.O., Chun K. and Zhang L.: Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo [2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem* 2017; 60(5): 1648-61.
10. Tchesnokov E.P., Feng J.Y., Porter D.P. and Gotte M.: Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA polymerase by Remdesivir. *Viruses* 2019; 11(4): 326.
11. Pardo J., Shukla AM, Chamarthi G and Gupta A: The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs Context* 2020; 9.
12. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30:269.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
14. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
15. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J. and Jin Y.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1569-78.
16. Awadhesh Kumar Singh¹, Akriti Singh², Ritu Singh³, Anoop Misra Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):641-648.
17. Sarah C J Jorgensen¹, Razieh Kebriaei², Linda D Dresser Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020 Jul;40(7):659-671.
18. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E. and Castagna A.: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(24): 2327-36. 36.
19. Goldman J.D., Lye D.CB., Hui D.S., Marks K.M., Bruno R. and Montejano R.: Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1827-37.
20. Yang K: What Do We Know About Remdesivir Drug Interactions. *Clin Transl Sci* 2020; 13(5): 842-4.
21. Cao Y.C., Deng Q.X. and Dai S.X.: Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis* 2020; 35: 101647.
22. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1048-1057.

Контактная информация:

Кулжанова Шолпан Адлазыевна - заведующая кафедрой инфекционных болезней и клинической эпидемиологии, НАО «Медицинский университет Астана».

Почтовый индекс: Республика Казахстан, г. Нур-Султан, 010000, ул.Бейбитшилик 49

E-mail: sholpankulzhanova@yandex.ru

Телефон: +77057551330