

А.М. Чиникайло

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕМДЕСИВИРА В ТЕРАПИИ COVID-19

Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Д.В. Литвинчук,

д-р. мед. наук, проф. Д.Е. Данилов

Кафедра инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

H.M. Chynikaila

THE RESULTS OF REMDESIVIR USAGE IN COVID-19 THERAPY

Tutors: cand. med. sc., associate professor D.V. Litvinchuk,

d. med. sc., professor D.E. Danilau

Department of Infectious Diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Одной из основных стратегий лечения Covid-19 является проведение противовирусной терапии, направленной на предупреждение осложнений, таких как синдром избыточного высвобождения цитокинов, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис. Ремдесивир относится к классу противовирусных препаратов, которые ингибируют РНК-зависимую РНК-полимеразу – фермент, участвующий в репликации многих РНК-вирусов, включая коронавирусы.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, ремдесивир, противовирусная терапия.

Resume. Antiviral therapy is one of the main Covid-19 treatment strategy what can prevent complications as cytokine storm syndrome, respiratory distress syndrome, sepsis. Remdesivir belongs to the class of antiviral drugs inhibiting RNA-dependent RNA-polymerase. This enzyme is involved in many RNA-viruses` replication, including coronaviruses.

Keywords: coronavirus infection, remdesivir, antiviral therapy.

Актуальность. Ремдесивир является первым одобренным EMA и FDA противовирусным препаратом, направленным на этиотропное лечение Covid-19. В некоторых систематических обзорах клиническая оценка применения ремдесивира у пациентов с Covid-19 предполагает его преимущество, в других — не показывает существенных различий по сравнению со стандартным лечением. К противоречивым результатам приводит отсутствие в более ранних исследованиях данных о количестве дней с момента появления первых симптомов и клиническом состоянии пациентов на момент назначения ремдесивира, поскольку исходная точка на момент включения в исследование оказывалась неодинаковой у разных авторов [1].

Согласно теории вирусного кинетического моделирования, лечение ремдесивиром наиболее эффективно на ранних стадиях коронавирусной инфекции (до 7 дней [2]): на этапе активной репликации SARS-CoV-2 из-за возможности ее подавления посредством ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы и предотвращения пиковой вирусной нагрузки [2], [3]. То есть количество дней от начала заболевания взаимосвязано с отягощением состояния у пациентов, имеющих риски тяжелого течения болезни (возраст более 60 лет, ИМТ>28 кг/м², наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета и т.д.) [1], [4].

Исследование с ранним введением ремдесивира [5] (на второй день госпитализации) продемонстрировало различия в уровнях вирусной нагрузки: показатель $С_t$, равный 35 и выше, на 7-й день после введения ремдесивира наблюдался у 40,6% пациентов и в группе плацебо — у 28,1% ($p < 0,001$): время до достижения низкой вирусной нагрузки было значительно короче у пациентов, получивших лечение ремдесивиром. В исследовании [1], свидетельствующем об отсутствии клинической эффективности ремдесивира, среднее время между появлением симптомов и введением препарата составило 11 дней и у 19% пациентов к этому моменту вирусная РНК в мазках из носоглотки и ротоглотки не определялась несмотря на то, что они нуждались в стационарном лечении по поводу пневмонии и на момент включения были ПЦР-позитивными.

В исследованиях с ранним назначением ремдесивира время до клинического улучшения было значительно короче в группе с ремдесивиром, чем в контрольной группе (ОР 1,14; 95% ДИ: 1,01–1,29) и наблюдался более низкий риск внутрибольничной смерти (ОР 0,58; 95% ДИ: 0,34–0,99) [5]; улучшение клинического состояния не менее чем на 2 балла по шкале клинического прогрессирования ВОЗ наблюдалось у 71,9% пациентов на 14 день [6], [7].

При оценке длительности госпитализации в группе ремдесивира средняя продолжительность пребывания в стационаре равнялась $12,37 \pm 8,96$ дня и была значительно ниже, чем в контрольной группе — $16,72 \pm 5,78$ дня, ($p = 0,001$) [2]. В исследовании АСТТ ремдесивир ассоциировался с более коротким временем до выписки из больницы (10 дней против 15 дней в группе плацебо), но не ассоциировался со снижением смертности [4].

Среди нежелательных явлений у пациентов после применения ремдесивира были выявлены повышение уровня печеночных ферментов (32,1%), снижение скорости клубочковой фильтрации (14,4%), развитие реакций аллергического типа (13,7%) [6]. Ремдесивир противопоказан пациентам с повышенным уровнем печеночных ферментов, хронической болезнью почек и гиперчувствительностью к любому из вспомогательных веществ [4]. Согласно исследованиям, проведенным во всем мире, профиль безопасности и эффективности ремдесивира позволяет ему быть разрешенным для лечения Covid-19 [2], так как польза от его применения значительно превосходит риск [6].

Наиболее новые данные свидетельствуют, что своевременное назначение ремдесивира на ранних стадиях коронавирусной инфекции приводит к сокращению времени до клинического выздоровления, снижению вирусной нагрузки, сокращению длительности госпитализации и более низкому риску внутрибольничной смертности по сравнению со стандартной терапией [5].

Цель: установить исходы госпитализации и выполнить анализ динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с Covid-19, получивших лечение ремдесивиром.

Задачи:

1. Выполнить анализ базовых характеристик пациентов.
2. Определить особенности назначения ремдесивира.
3. Выполнить анализ клинических исходов пациентов в изучаемых группах.

4. Выполнить анализ динамики клинико-лабораторных показателей в изучаемых группах.

Материал и методы. На базе УЗ «ГИКБ» было выполнено ретроспективное исследование с участием 202 пациентов, которые получали лечение по поводу коронавирусной инфекции. Пациенты были распределены на две группы: группу исследования составили получившие лечение ремдесивиром пациенты (N=110), контрольную группу – пациенты, получившие стандартное лечение (N=92).

Решение о назначении ремдесивира принималось врачебным консилиумом согласно критериям, установленным приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Была выполнена оценка базовых показателей (пол, масса тела, возраст и наличие сопутствующих заболеваний), клинико-лабораторных показателей в динамике (лимфоциты, АЛТ, СРБ, D-димеры) от первого дня госпитализации в обеих группах, а также клинических исходов (длительность госпитализации и частота неблагоприятного исхода).

В исследовании применялись описательные методы статистики, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные показатели представлены в виде среднего (среднеквадратичное отклонение) и медианы (межквартильный диапазон) – при распределении, отличном от нормального, категориальные переменные представлены в виде процентов и частот в группах. Количественные переменные сравнивались с применением критерия Краскела-Уоллиса, категориальные – с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета R 4.1.3.

Результаты и их обсуждение. Базовые характеристики пациентов группы исследования включали: возраст 52,6 (14,1) лет, массу тела 92,3 (21,8) кг, количество мужчин, равное 61 (59,4%), и женщин – равное 49 (44,5%), контрольной группы – возраст 50,6 (10,8) лет ($p=0,5$), массу тела 90,6 (18,8) кг ($p=0,9$), 56 мужчин (60,9%) и 36 женщин (39,1%), ($p=0,5$). Среди базовых показателей не выявлено статистически значимых различий (Табл. 1). У всех пациентов в анамнезе отмечено наличие сопутствующих заболеваний.

Табл. 1. Базовые показатели пациентов обеих групп.

Показатель	Группа исследования (N=110)	Группа контроля (N=92)	p
Возраст, лет	52,6 (14,1)	50,6 (10,8)	0,5
Женщины	49 (44,5%)	36 (39,1%)	0,5
Мужчины	61 (59,4%)	56 (60,9%)	
Масса тела, кг	90,6 (18,8)	90,6 (18,8)	0,9

В первый день госпитализации ремдесивир был назначен в 38,5% случаев, во второй день – в 35,8% случаев, в третий день – в 11,9% случаев. Продолжительность введения ремдесивира равнялась 5 дням: в первый день вводимая доза составляла 200 мг внутривенно, со второго по пятый дни курса – по 100 мг внутривенно. В среднем введение ремдесивира совпадало с 6 (6,54) днем от начала заболевания. 8 пациентам (7,2%) из группы исследования ремдесивир был назначен в отделении

реанимации и интенсивной терапии (данные пациенты поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии, минуя приёмное отделение).

Статистические значимые различия выявлены между двумя группами в показателях исходов. Длительность госпитализации у пациентов, получивших лечение ремдесивиром, составила 10,2 (4,9) дней и оказалась меньше, чем у пациентов из группы контроля – 13,7 (8,2) дней ($p < 0,001$). У пациентов из группы с назначением ремдесивира наблюдался статистически значимо более низкая частота летального исхода по сравнению с пациентами из группы стандартной терапии ($p < 0,001$).

Спустя сутки от момента поступления статистически значимого различия лимфоцитов по медианам в группах не отмечено ($1,2 (0,8; 1,7) \cdot 10^9/\text{л}$ в группе контроля против $0,9 (0,6; 1,2) \cdot 10^9/\text{л}$ в группе исследования, $p = 0,089$), однако спустя трое суток статистические значимые различия появляются ($1,1 (0,9; 1,4) \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,9 (0,6; 1,2) \cdot 10^9/\text{л}$, соответственно, ($p = 0,025$)). Через 7 дней от момента госпитализации содержание лимфоцитов в группе с ремдесивиром равняется $1,5 (0,9; 2,1) \cdot 10^9/\text{л}$, в группе контроля – $1,1 (0,7; 1,6) \cdot 10^9/\text{л}$. У пациентов с назначением ремдесивира наблюдается тенденция к более высоким уровням лимфоцитов.

Медиана значения АЛТ через сутки от момента госпитализации равна $28,7 (23,4; 45,8)$ Ед/л, у пациентов без ремдесивира – $34 (21,9; 75,5)$ Ед/л, ($p = 0,4$). У пациентов из группы исследования наблюдается тенденция к повышению АЛТ спустя 7 дней ($89,7 (55,7; 112,8)$ Ед/л, в то время как в группе стандартного лечения медиана составляет $46,9 (33,8; 97,1)$ Ед/л, $p = 0,032$). Через 14 дней различий между группами нет: $52,5 (49,6; 55,3)$ Ед/л в группе с ремдесивиром и $44,8 (40,7; 60,3)$ Ед/л в группе контроля, ($p = 0,7$).

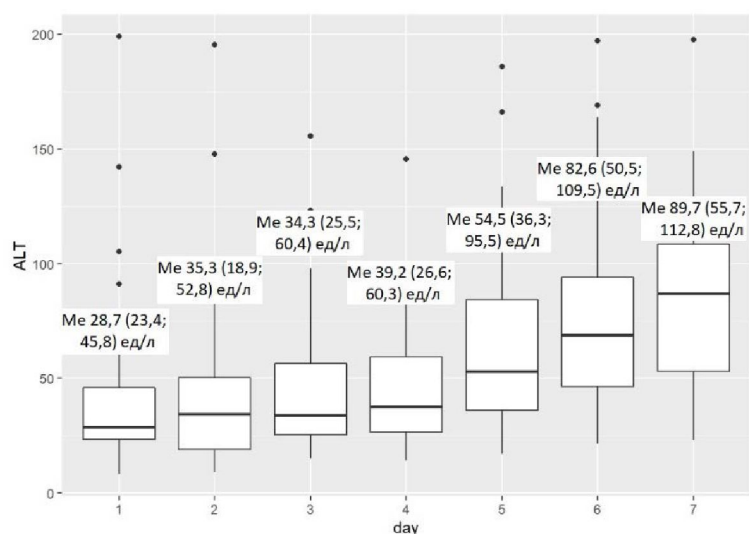


Рис. 1. – Динамика АЛТ (Ед/л) у пациентов группы исследования после введения ремдесивира

У пациентов с назначением ремдесивира наблюдается более низкие уровни СРБ в течение первых 7 дней госпитализации, чем у пациентов со стандартным лечением: через 2 дня $17,9 (7,6; 62)$ мг/л и $59,5 (24,9; 122,2)$ мг/л, соответственно, ($p < 0,001$); через 3 дня $27,4 (14,4; 46,2)$ мг/л против $49,6 (26; 107,3)$ мг/л,

соответственно, ($p=0,003$). Спустя 7 дней от начала госпитализации медиана СРБ в группе исследования (5,4 (2,7; 37,3) мг/л) в 10 раз меньше, чем в группе контроля (50,9 (9,9; 115) мг/л), ($p<0,001$).

У пациентов с назначением ремдесивира наблюдаются более низкие уровни D-димеров при оценке показателя в первые 7 дней госпитализации, чем у пациентов из группы стандартного лечения: 204 (143; 347,8) нг/мл против 438 (200,6; 1046) нг/мл, ($p<0,001$) спустя 1 день; 206,5 (126,8; 303,2) нг/мл против 512,5 (230,5; 1268,4) нг/мл, ($p<0,001$) спустя 3 дня; 239,5 (190; 397,5) нг/мл против 397 (296,2; 1136,8) нг/мл, соответственно, ($p=0,005$).

Выводы:

1. Применение ремдесивира у пациентов с Covid-19 ассоциировано с меньшей длительностью госпитализации ($p<0,001$) и более низкой частотой неблагоприятного исхода ($p<0,001$) по сравнению с пациентами со стандартной терапией.

2. При анализе динамики лабораторных показателей у пациентов группы исследования отмечены более высокое содержание лимфоцитов, более низкие уровни СРБ и D-димеров по сравнению с контрольной группой к 7 дню госпитализации.

3. У пациентов с назначением ремдесивира наблюдалось нарастание АЛТ в течение первых 7 дней госпитализации, однако к 14 дню различия между группами не выявлены.

Литература

1. Abd-Elsalam, S. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial / S. Abd-Elsalam // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2022. – №106(3). – P. 886–890.
2. Emily, L. H. The Goldilocks Time for Remdesivir — Is Any Indication Just Right? / L. H. Emily // The New England Journal of Medicine. – 2022. – №386. – P. 385–387.
3. Gupte, V. Safety and clinical outcomes of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a retrospective analysis of active surveillance database. / V. Gupte // BMC Infectious Diseases. – 2022. – №22(1).
4. Ali, K. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. / K. Ali // Canadian Medical Association Journal. – 2022. – №194(7). – P. 242–251.
5. Wong, C. K. Clinical Improvement, Outcomes, Antiviral Activity, and Costs Associated With Early Treatment With Remdesivir for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). / C. K. Wong // Clinical Infectious Diseases. – 2022. – №74(8). – P. 1450–1458.
6. Wong, C. Remdesivir use and risks of acute kidney injury and acute liver injury among patients hospitalised with COVID-19: A self-controlled case series study. / C. Wong // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2022. – №153(2). – P. 1103–1110.
7. Singh, A. K. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. / A. K. Singh // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Review. – 2020. – №14(4). – P. 641–648.