

## Опыт применения противовирусных средств при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Кыргызстане

\*А. А. Зурдинова<sup>1</sup>, А. З. Кутманова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кыргызско-Российский Славянский Университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина, ул. Киевская, д. 44, Бишкек, 720021, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Международная высшая школа медицины, ул. Льва Толстого, д. 114/1, Бишкек, 720007, Кыргызская Республика

**Резюме.** Национальные клинические руководства по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) являются основным источником информации и ориентиром для принятия клинического решения сотрудниками системы здравоохранения Кыргызской Республики. Рекомендации, представленные в этих документах, во многом основаны на данных реальной клинической практики, но эффективность и безопасность применения ряда противовирусных средств, показания к применению которых были расширены для дополнения терапии COVID-19, остается неясной. **Цель работы:** проведение ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа применения препарата лопинавир+ритонавир в стационарах в Кыргызской Республике при лечении COVID-19 в период март–апрель 2020 г. **Материалы и методы:** проведено ретроспективное исследование 145 медицинских карт стационарного больного пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения и инфекционные больницы страны. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2017. **Результаты:** в период с 16 марта по 25 апреля 2020 г. лопинавир+ритонавир был назначен 145 пациентам в дозе 200 мг + 50 мг по 2 таблетки 2 раза/сут, что соответствовало рекомендованной в национальном руководстве схеме применения. Длительность фармакотерапии согласно национальному руководству составляла 10 сут, при этом реальная продолжительность курса составила 1–12 сут, в среднем — 5,5 сут, и зависела от переносимости препарата. Применение препарата сопровождалось развитием нежелательных реакций (НР) у 78 пациентов (53,8% случаев), что у 73 из них (94,8% случаев) привело к ухудшению общего состояния и вызвало необходимость отмены препарата. Наиболее частыми проявлениями НР были тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, желтушность кожи, по данным лабораторных исследований — повышение в сыворотке крови уровней билирубина, креатинина, глюкозы, активности аспартатаминотрансферазы и амилазы. Проведенная ретроспективная оценка степени достоверности причинно-следственной связи по шкале Нананжо показала определенную связь между применением препарата лопинавир+ритонавир и развитием НР. **Выводы:** применение препарата лопинавир+ритонавир при лечении пациентов с COVID-19 приводило к ухудшению их общего состояния, в ряде случаев — до тяжелой степени. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение этим препаратом при COVID-19 клинически не обосновано и нерационально. При последующих пересмотрах клинических руководств по диагностике и лечению COVID-19 в Кыргызской Республике рекомендации по применению препарата лопинавир+ритонавир были исключены. **Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; COVID-19; клиническое руководство; лопинавир+ритонавир; нежелательные реакции

**Для цитирования:** Зурдинова АА, Кутманова АЗ. Опыт применения противовирусных средств при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Кыргызстане. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):191–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-191-199>

\***Контактное лицо:** Зурдинова Аида Аширалиевна; [aidazur@mail.ru](mailto:aidazur@mail.ru)

## Experience in Using Antiviral Agents for the Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Kyrgyzstan

\*А. А. Zurdinova<sup>1</sup>, А. Z. Kutmanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B. N. Yeltsin, 44 Kievskaya St., Bishkek 720021, Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> International Higher School of Medicine, 114/1 Lev Tolstoy St., Bishkek 720007, Kyrgyz Republic

**Abstract.** The national clinical guidelines for the treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) are the main source of information and the reference point for clinical decision-making by healthcare professionals in the Kyrgyz Republic. The recommendations presented in these documents are largely based on data from real clinical practice, but the efficacy and safety of a number of antiviral agents, the indications for which have been expanded to include COVID-19 treatment, remain unclear. **The aim of the study** was to conduct a retrospective pharmacoepidemiological analysis of lopinavir+ritonavir use in hospitals in the Kyrgyz Republic for the treatment of COVID-19 during the period from March until April 2020. **Materials and methods:** the paper describes a retrospective study of 145 medical records of patients with confirmed COVID-19 who were hospitalized in infectious disease departments/hospitals of the Kyrgyz Republic. Statistical processing was performed using Microsoft Excel 2017. **Results:** between 16 March 2020 and 25 April 2020, 145 patients were prescribed lopinavir+ritonavir at a dose of 200 mg + 50 mg, 2 tablets twice a day—in line with the dosage regimen recommended by the national guideline. The national guideline recommended the treatment duration of 10 days, while the actual treatment duration was 1–12 days

(5.5 days on average) depending on the tolerability of the drug. The use of the drug was accompanied by adverse drug reactions (ADRs) in 78 patients (53.8%), and caused deterioration in the general condition of 73 of these patients (94.8%) which resulted in discontinuation of the drug. The most common ADRs were nausea, vomiting, diarrhoea, decreased appetite, yellowness of the skin, and, according to laboratory studies, an increase in serum levels of bilirubin, creatinine, glucose, aspartate aminotransferase and amylase activity. A retrospective assessment of the causal relationship probability according to the Naranjo scale showed an interrelation between the use of lopinavir+ritonavir and ADR development. **Conclusions:** the use of the lopinavir+ritonavir drug in COVID-19 patients led to deterioration of their general condition, which was severe in some cases. The data obtained indicate that the use of this drug for COVID-19 treatment is clinically unreasonable and irrational. Lopinavir+ritonavir was excluded from subsequent revisions of the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 in the Kyrgyz Republic.

**Key words:** coronavirus infection; COVID-19; clinical guideline; lopinavir+ritonavir; adverse drugs reactions

**For citation:** Zurdinova AA, Kutmanova AZ. Experience in using antiviral agents for the treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) in Kyrgyzstan. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):191–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-191-199>

\*Corresponding author: Aida A. Zurdinova; aidazur@mail.ru

Поиск эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, является серьезной проблемой мирового здравоохранения, требующей оперативного решения. С момента появления первых случаев COVID-19 (конец 2019 г.) наблюдается неуклонное увеличение количества заболевших на 1000 чел. населения. Смертность от этого заболевания также растет. По состоянию на 8 декабря 2021 г. в мире было зарегистрировано более 267 млн подтвержденных случаев заболевания и более 5,2 млн случаев с летальным исходом, связанных с COVID-19<sup>1</sup>.

Повреждение легких с последующим вовлечением других органов, вызванное гипервоспалением и развитием коагулопатии, является одним из неблагоприятных прогностических факторов, приводящих к тяжелому течению и, как следствие, к увеличению рисков смертности пациентов с COVID-19. Данная пандемия создала чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, к которой мир не был готов. Исследователи во всем мире столкнулись с серьезными проблемами при разработке безопасных и эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения COVID-19. Одним из путей быстрого решения проблемы отсутствия специфических противовирусных препаратов против SARS-CoV-2 стало расширение области применения (репозиционирование) лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению по другим показаниям, для повышения эффективности терапии заболевания [1].

С начала пандемии во всех странах параллельно с изучением возможности применения и эффективности лекарственных средств различных групп при лечении COVID-19 разрабатываются и продолжают регулярно пересматриваться

клинические руководства или клинические протоколы по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Эти документы являются основным источником информации для специалистов системы здравоохранения и ориентиром для принятия клинического решения.

Как и во всем мире, в Кыргызской Республике на основании международных публикаций и обзоров литературы были разработаны и утверждены национальные рекомендации для профилактики и терапии новой коронавирусной инфекции. В первую и вторую версии Временного клинического руководства по диагностике и лечению COVID-19 (далее — Руководство), опубликованные, соответственно, в марте и апреле 2020 г., были включены два препарата для этиотропной терапии, показания к применению которых были расширены: антиретровирусный препарат с международным непатентованным названием (МНН) лопинавир+ритонавир и противовирусный препарат с МНН гидроксихлорохин<sup>2</sup>. Лопинавир+ритонавир, одобренный Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ВИЧ, продемонстрировал *in vitro* ингибирующую активность в отношении 3-химотрипсин-подобной протеазы вирусов SARS-CoV и MERS-CoV [2–4] и был апробирован при лечении вызванных ими инфекций [2, 5, 6]. Первые сообщения о применении за рубежом препарата лопинавир+ритонавир для лечения COVID-19 в основном представляли собой описания отдельных клинических случаев и результатов небольших ретроспективных нерандомизированных когортных исследований [5, 7] и указывали на недостаточную эффективность такого лечения [8, 9].

Профиль безопасности данного лекарственного препарата при лечении ВИЧ-инфекции

<sup>1</sup> COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

<sup>2</sup> Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Бишкек; 2020. [http://med.kg/images/koronavirus/prikaz\\_173\\_20032020.pdf](http://med.kg/images/koronavirus/prikaz_173_20032020.pdf)

Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2. Бишкек; 2020. [http://med.kg/images/koronavirus/prikaz\\_219\\_05042020.pdf](http://med.kg/images/koronavirus/prikaz_219_05042020.pdf)

считается удовлетворительным. В то же время при его применении были зафиксированы различные нежелательные реакции (НР). Наиболее частыми, в соответствии с информацией инструкции по медицинскому применению<sup>3</sup>, являются диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инфекции верхних дыхательных путей. Часто наблюдаются реакции в виде инфекций нижних дыхательных путей, анемии, лейкопении, что представляется особо важным ввиду сходства этих реакций с клиническими проявлениями тяжелой формы COVID-19<sup>4</sup>. К противопоказаниям к применению относятся, в частности, тяжелая печеночная недостаточность и беременность.

Наличие сопутствующих заболеваний при COVID-19 является еще одним эпидемиологическим фактором риска развития тяжелых осложнений, увеличивающих риск развития НР, связанных с применением лекарственных средств. Особо следует отметить, что препарат лопинавир+ритонавир, как и другие представители группы антиретровирусных препаратов, имеет высокий потенциал к взаимодействиям с другими лекарственными средствами<sup>5</sup>. Его применение одновременно с препаратами других групп, в том числе с лекарственными средствами для фармакотерапии сопутствующих состояний у пациентов с COVID-19, часто сопровождалось развитием нежелательных межлекарственных взаимодействий [8–10]. Следовательно, при использовании препарата лопинавир+ритонавир для лечения новой коронавирусной инфекции необходим тщательный анализ сопутствующей терапии и мониторинг состояния пациентов для выявления потенциальных НР и для обеспечения безопасности фармакотерапии<sup>6</sup>.

НР на фоне применения препарата лопинавир+ритонавир в качестве антиретровирусного варьируют от легкой степени выраженности до жизнеугрожающих состояний с краткосрочными и долгосрочными эффектами. Однако частота развития НР при использовании этого препарата в схемах терапии пациентов с COVID-19 неизвестна. Таким образом, анализ информации о НР при применении противовирусных лекарственных средств для лечения пациентов с COVID-19 является актуальным.

**Цель работы** — проведение ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа применения препарата лопинавир+ритонавир в стационарах в Кыргызской Республике при лечении COVID-19 в период март–апрель 2020 г.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ 145 медицинских карт стационарных больных, которые проходили лечение в стационарах на территории Кыргызской Республики в период с 16 марта по 25 апреля 2020 г. У всех пациентов был подтвержден диагноз COVID-19, по поводу чего был назначен препарат лопинавир+ритонавир. Медицинские карты стационарного больного были предоставлены организациями здравоохранения городов Бишкека, Нарына, Жалал-Абада, Оша, Баткена.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2017.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые случаи COVID-19 были зарегистрированы в Кыргызской Республике 18 марта 2020 г., и уже 20 марта 2020 г. принята первая версия Руководства, в которую были включены рекомендации по применению в составе этиотропной терапии препаратов лопинавир+ритонавир и гидроксихлорохин. Эти же рекомендации остались и во второй версии Руководства от 5 апреля 2020 г., причем в эту версию документа данные препараты включены с ремаркой «off-label»<sup>7</sup>, то есть не по утвержденным показаниям к применению.

Назначение комбинации лопинавир+ритонавир пациентам с COVID-19, находящимся на стационарном лечении, было продиктовано в первую очередь доступностью — препарат был предоставлен Республиканским центром «СПИД» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Следует отметить, что в Реестре лекарственных средств Департамента лекарственных средств и медицинских изделий Кыргызской Республики<sup>8</sup> лопинавир+ритонавир на тот момент отсутствовал.

В версию 2 Руководства было включено обязательное условие применения указанных препаратов — получение информированного согласия пациента. Однако в исследованных медицинских картах стационарного больного не было обнаружено данных о получении информированного согласия пациентов на применение препарата лопинавир+ритонавир, что связано с отсутствием такого указания в первой версии Руководства, а в дальнейшем — с отсутствием информированности медицинских работников о необходимости фиксировать согласие.

<sup>3</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

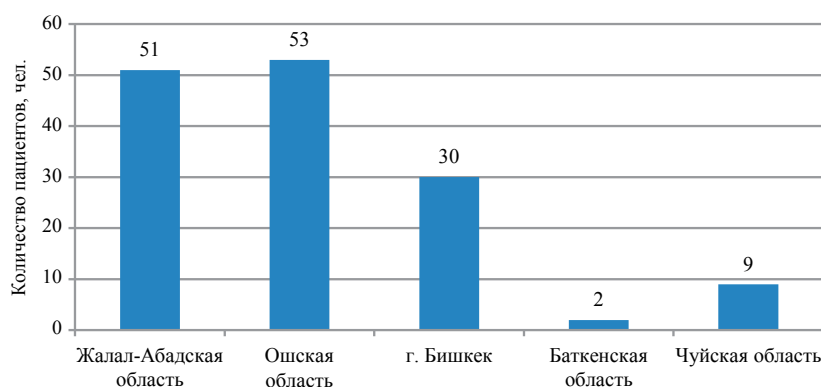
<sup>4</sup> <https://pharma-covid.rmapo.ru/wp-content/uploads/2020/05/1956116118.pdf>

<sup>5</sup> Там же.

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2. Бишкек; 2020. [http://med.kg/images/koronavirus/prikaz\\_219\\_05042020.pdf](http://med.kg/images/koronavirus/prikaz_219_05042020.pdf)

<sup>8</sup> <http://212.112.103.101/reestr>



**Рис. 1.** Количество пациентов с COVID-19, получавших терапию препаратом лопинавир+ритонавир в стационарах по регионам

**Fig. 1.** The number of COVID-19 patients treated with lopinavir+ritonavir in hospitals in different regions

По данным ретроспективного анализа медицинских карт стационарного больного лопинавир+ритонавир назначали пациентам в дозе 200 мг + 50 мг по 2 таблетки 2 раза/сут. Длительность приема зависела от переносимости препарата, минимальный срок применения составил 1 сут, максимальная длительность терапии — 12 сут, в среднем — 5,5 сут. Показанием для назначения было наличие среднетяжелого или тяжелого течения COVID-19. Но в реальной клинической практике препарат назначали при госпитализации пациентам в том числе при легкой форме заболевания из-за отсутствия альтернативной терапии. Пациентам с крайне тяжелым течением заболевания и при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний препарат не назначали. За указанный период препарат был назначен 145 пациентам в стационарах разных регионов страны (рис. 1). Демографические характеристики рассмотренной популяции пациентов представлены в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил 45 ± 4,1 года, преобладали пациенты женского пола (62,7%).

В рассмотренной популяции распределение пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 оказалось следующим: 46 пациентов (31,7%) — с легкой степенью, 79 (54,5%) — со среднетяжелой, 20 (13,8%) — с тяжелой степенью.

Среди пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, по данным медицинских карт стационарного больного в 6,2% случаев были выявлены следующие сопутствующие заболевания (рис. 2): хроническая обструктивная болезнь легких (1 чел.), инфекции мочевыводящих путей (4 чел.), анемия (3 чел.), сахарный диабет (3 чел.), жировой гепатоз (1 чел.).

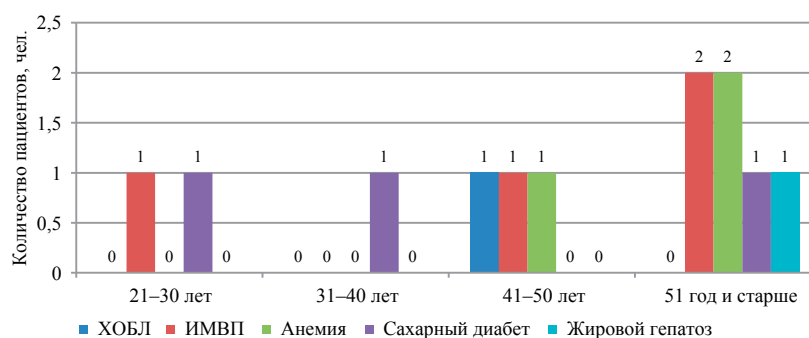
В медицинских картах стационарного больного у пациентов, которым был назначен лопинавир+ритонавир, отсутствовали данные по сбору фармакологического анамнеза перед назначением терапии.

У 78 пациентов (53,8% случаев), получавших лопинавир+ритонавир, были отмечены НР. Выявление НР осуществляли путем анализа жалоб пациентов по данным медицинских карт стационарного больного. Жалобы, которые отсутствовали при первичной госпитализации пациента, но появились в период терапии препаратом лопинавир+ритонавир, нами были оценены как НР. После фиксации таких жалоб препарат отменялся. Необходимым критерием оценки жалоб как НР являлось обратное развитие симптомов после отмены препарата. В 100% случаев возникновения НР противовирусная терапия прекращалась, и пациенты получали симптоматическую терапию для устранения клинических проявлений НР.

**Таблица 1.** Распределение пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, по половозрастным категориям  
**Table 1.** Distribution by age and gender of the patients receiving lopinavir+ritonavir

Возрастная группа	Мужчины, чел.	Женщины, чел.	Всего, чел.
18–20 лет	2	3	5
21–30 лет	9	13	22
31–40 лет	14	16	30
41–50 лет	9	19	28
51–60 лет	11	27	38
Старше 61 года	9	13	22
Всего	54	91	145





**Рис. 2.** Количество пациентов с COVID-19, которые получали терапию препаратом лопинавир+ритонавир, имеющих сопутствующие заболевания; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИМВП — инфекции мочевыводящих путей

**Fig. 2.** The number of patients with COVID-19 and comorbidities who received lopinavir+ritonavir; ХОБЛ—chronic obstructive pulmonary disease; ИМВП—urinary tract infections

Следует отметить, что при выявлении НР у пациентов в период применения препарата лопинавир+ритонавир не были заполнены и отправлены формы сообщений о НР на лекарственное средство<sup>9</sup>.

Помимо указанных жалоб, в 100% случаях пациенты при поступлении и до выписки отмечали нарушения сна, тревожность и чувство «страха смерти». Данные жалобы не были расценены нами как проявления НР, их появление с большей вероятностью можно объяснить паническим настроением и распространением противоречивой информации о COVID-19 в средствах массовой

информации и социальных сетях в период начала пандемии. Признаки нарушений со стороны верхних дыхательных путей также не рассматривались нами как НР в связи с их сходством с клиническими проявлениями COVID-19.

Выявленные клинические проявления НР и изменения, определяемые при помощи лабораторно-инструментальных методов, были распределены в соответствии с возрастными группами пациентов (табл. 2).

Наиболее часто НР были отмечены у пациентов в возрасте 31–40 лет (25,23% случаев) и старше 61 года (23,36%). Реже всего НР развивались

**Таблица 2.** Распределение нежелательных реакций при применении препарата лопинавир+ритонавир в зависимости от возраста пациентов

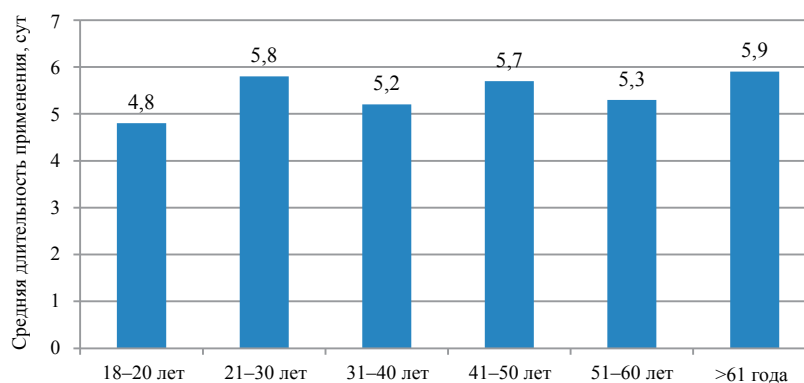
**Table 2.** Distribution of adverse drug reactions to lopinavir+ritonavir depending on the age of the patients

Виды НР	Распределение НР по возрастным группам, абс. (%)						Количество НР по всем возрастам, абс. (%)
	18–20 лет	21–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	>61 года	
Тошнота	2 (1,87)	3 (2,8)	7 (6,54)	3 (2,8)	2 (1,87)	2 (1,87)	19 (17,76)
Рвота	2 (1,87)	3 (2,8)	7 (6,54)	3 (2,8)	2 (1,87)	2 (1,87)	19 (17,76)
Снижение аппетита	—	—	2 (1,87)	—	3 (2,8)	4 (3,74)	9 (8,41)
Диарея	2 (1,87)	4 (3,74)	9 (8,41)	10 (9,35)	3 (2,8)	3 (2,8)	31 (28,97)
Желтушность кожи	—	—	—	—	2 (1,87)	2 (1,87)	4 (3,74)
Кожная сыпь	—	1 (0,93)	—	—	1 (0,93)	—	2 (1,87)
Изменения на электрокардиограмме	—	—	—	1 (0,93)	—	—	1 (0,93)
Гипергликемия	—	1 (0,93)	1 (0,93)	—	1 (0,93)	3 (2,8)	6 (5,6)
Повышение уровня билирубина	—	—	—	—	2 (1,87)	2 (1,87)	4 (3,74)
Повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы	—	—	1 (0,93)	—	2 (1,87)	5 (4,67)	8 (7,48)
Повышение уровня креатинина	—	—	—	1 (0,93)	—	1 (0,93)	2 (1,87)
Повышение уровня амилазы	—	—	—	—	1 (0,93)	1 (0,93)	2 (1,87)
Количество НР в возрастной категории, абс. (%)	6 (5,6)	12 (11,21)	27 (25,23)	18 (16,82)	19 (17,76)	25 (23,36)	107 (100)

Примечание. НР — нежелательные реакции; «—» — нежелательная реакция не отмечена.

Note. NR—adverse drug reactions; — no adverse drug reaction was observed.

<sup>9</sup> <http://www.pharm.kg/ru/farmakonadzor>



**Рис. 3.** Длительность применения препарата лопинавир+ритонавир по возрастным группам

**Fig. 3.** Duration of lopinavir+ritonavir treatment by age groups

у молодых пациентов — 18–20 лет (5,6%) и 21–31 года (11,21%).

Одновременно с различными клиническими проявлениями НР в 20,56% случаев были зафиксированы нарушения по данным лабораторных исследований, причем в отдельных случаях было отмечено значительное повышение следующих показателей: уровней билирубина в сыворотке крови (в 2,3 раза выше нормы), глюкозы (в 2,4 раза), креатинина (в 2,1 раза), активности аспартатаминотрансферазы (в 3,6 раза) и амилазы (в 1,9 раза). Лабораторные исследования по определению уровней холестерина и триглицеридов в крови не проводили — как при поступлении пациентов в стационар, так и в дальнейшем. Помимо этого у одного пациента (0,93%) были выявлены изменения на ЭКГ: нарушения процессов реполяризации, удлинение интервала QT, наджелудочковая тахикардия. Следует отметить, что возможность проведения мониторинга ЭКГ имела не во всех организациях здравоохранения из-за отсутствия аппаратуры и специалистов на местах для расшифровки полученных данных. Поэтому данные ЭКГ невозможно проанализировать для всей выборки пациентов.

Отметим, что НР развились у всех пациентов с сопутствующими заболеваниями. У пациента с жировым гепатозом после начала терапии развились желтуха, сыпь, диарея, тошнота, рвота, повышение в сыворотке крови уровней билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, а также глюкозы (до 8,9 ммоль/л). У трех пациентов с сахарным диабетом были отмечены тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита и повышение уровня глюкозы в крови до  $13,5 \pm 1,8$  ммоль/л (при поступлении —  $8,1 \pm 1,2$  ммоль/л). У трех пациентов с анемией на фоне приема препарата появились диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея), у одного из них — желтуха. Среди пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и четырех пациентов

с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) появились жалобы на тошноту, рвоту и диарею.

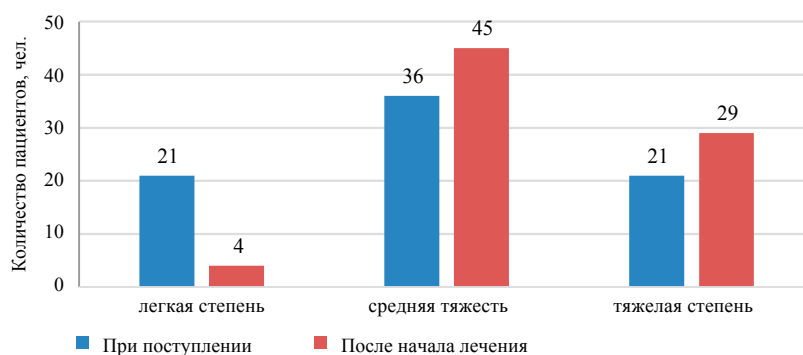
Таким образом, очень часто встречающимися НР (более чем в 10% случаев) были диарея (28,97%), тошнота (17,76%), рвота (17,76%), часто встречающимися (1–10%) — повышение активности печеночных ферментов (7,48%), гипергликемия (5,60%), желтушность кожи (3,74%), гипербилирубинемия (3,74%), кожная сыпь, повышение уровней креатинина и активности амилазы (по 1,87%). Спектр выявленных НР в целом совпадает со спектром, приведенным в инструкции по медицинскому применению препарата<sup>10</sup>: к категории очень часто встречающихся отнесены тошнота, диарея, рвота, инфекции верхних дыхательных путей ( $\geq 1/10$ ), часто встречающихся — гипергликемия, снижение аппетита, рвота, увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гипербилирубинемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, сыпь ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто — изменения на ЭКГ (нарушение ритма сердца) ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). К категории НР с неизвестной частотой относится желтуха.

Данные по длительности применения препарата по возрастным группам представлены на рисунке 3.

В соответствии с Руководством при COVID-19 рекомендовано проводить фармакотерапию препаратом лопинавир+ритонавир в дозе 400 мг + 100 мг в течение 10 сут каждые 12 ч. Но курс лечения завершили только 46,2% пациентов. У 53,8% пациентов лечение было прекращено в связи с развитием НР, его длительность составила в среднем 5,5 сут.

Из 78 пациентов, у которых на фоне применения препарата лопинавир+ритонавир были отмечены НР, общее состояние в сторону утяжеления изменилось у 73 (94,8% случаев). Только у 4 из 21 пациента с легким течением заболевания,

<sup>10</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru>



**Рис. 4.** Динамика изменения состояния пациентов при развитии нежелательных реакций на фоне применения препарата лопинавир+ритонавир

**Fig. 4.** Changes in the patient conditions following the development of adverse reactions to lopinavir+ritonavir treatment

у которых возникли НР, ассоциированные с применением препарата лопинавир+ритонавир, состояние осталось без изменений (рис. 4). В период применения препарата у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 не наблюдалось улучшения состояния (снижения степени тяжести заболевания), количество пациентов с заболеванием средней тяжести стало выше в 1,2 раза, тяжелой степени — в 1,5 раза. Случаев летального исхода не наблюдалось.

Нами была проведена ретроспективная оценка степени достоверности причинно-следственной связи между применением препарата лопинавир+ритонавир и развитием НР по шкале Наранжо<sup>11</sup> (табл. 3). Для этого по данным каждой медицинской карты стационарного больного были заполнены оценочные формы по доступным параметрам, полученные результаты

суммированы. При анализе было учтено, что данные о возникновении у пациентов ранее каких-либо НР в медицинской документации отсутствовали, а при развитии НР лопинавир+ритонавир был отменен и повторно не назначался. По результатам суммирования полученных данных у 78 пациентов общий балл в оценочной форме составил 9, что указывало на определенную степень достоверности связи между приемом препарата и развитием НР у пациентов.

Учитывая небольшой опыт применения антиретровирусного препарата лопинавир+ритонавир при COVID-19 в нашей стране (в течение 1 мес.), которое сопровождалось проявлениями НР у более чем 50% пациентов, а также на фоне отсутствия возможности проводить мониторинг безопасности его применения из-за недостаточной технической оснащенности стационаров нами

**Таблица 3.** Оценка причинно-следственной связи «лекарственное средство — нежелательная реакция» по шкале Наранжо при применении препарата лопинавир+ритонавир

**Table 3.** Assessment of the causal relationship between lopinavir+ritonavir and adverse drug reaction using the Naranjo scale

№	Вопросы для определения степени достоверности	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой нежелательной реакции (НР)?	0	78	0
2	НР возникла после введения (приема) подозреваемого препарата?	78	0	0
3	Улучшилось ли состояние пациента (проявления НР) после прекращения приема препарата?	78	0	0
4	Возобновилась ли НР после повторного введения препарата?	0	0	0
5	Есть ли еще причины (кроме применения препарата), которые могли вызвать НР?	1	77	0
6	Был ли препарат обнаружен в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	0	0	Не оценивали
7	Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	0	0	Не оценивали
8	Отмечал ли пациент аналогичную реакцию при применении того же или подобного препарата при любых прежних его приемах?	0	0	Нет данных
9	Была ли НР подтверждена объективно?	78	0	0
10	Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	0	0	Не назначалось

<sup>11</sup> <https://healtheconomics.ru/index.php/library/item/shkala-naranzho-opredelenie-prichinno-sledstvennoj-svyazi-priema-ls-razvitiya-pobochnoj-reaktsii>

было рекомендовано исключить этот препарат из схемы лечения при последующих пересмотрах клинических руководств по диагностике и лечению COVID-19 в Кыргызской Республике<sup>12</sup>.

Следует отметить, что вопросы изучения эффективности и безопасности применения ряда препаратов, показания к применению которых были расширены для дополнения фармакотерапии COVID-19, являются актуальными не только для нашей страны. В 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения и ее партнерами было организовано многонациональное клиническое исследование III–IV фазы «Solidarity» для сравнения эффективности четырех методов лечения у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19<sup>13</sup>. Опубликованные 15 октября 2020 г. промежуточные результаты этого исследования<sup>14</sup> показали незначительное влияние или отсутствие влияния терапии препаратами ремдесивир, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир и препаратами интерферонов на снижение смертности. Однако данные вопросы требуют дальнейшего всестороннего изучения, и не всегда публикация результатов исследований приводит к быстрому пересмотру рекомендаций. Так, в обновленных в тот период версиях национальных клинических рекомендаций по лечению COVID-19 Российской Федерации, Республики Казахстан, Республики Узбекистан сохранились рекомендации по применению некоторых репозиционированных лекарственных средств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения терапии препаратом лопинавир+ритонавир в описанной популяции пациентов с COVID-19 характеризовался неудовлетворительной переносимостью препарата. Общая частота возникновения НР среди пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, составила 53,8%, при этом была установлена определенная причинно-следственная связь применения препарата с развитием НР. В 94,8% случаев (у 73 из 78 пациентов) развитие НР приводило к ухудшению общего состояния пациентов.

Полученные данные, по нашему мнению, заставляют усомниться в эффективности и безопасности применения препарата лопинавир+ритонавир при COVID-19. Для достоверного статистического анализа рациональности клинического применения препарата при данном заболевании требуется более широкая выборка пациентов. Рекомендации по применению препарата лопинавир+ритонавир были исключены при последующих пересмотрах клинических руководств по диагностике и лечению COVID-19 в Кыргызской Республике (начиная с версии 3 Руководства, утвержденной в июне 2020 г.).

**Вклад авторов.** *А. А. Зурдинова* — сбор и анализ данных, обработка полученных материалов, консультирование по мониторингу и выявлению нежелательных реакций, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *А. З. Кутманова* — работа с медицинскими картами стационарного больного, выявление нежелательных реакций, консультирование по терапии.

**Authors' contributions.** *Aida A. Zurdinova*—collection and analysis of data, processing of the obtained materials, providing consultations on monitoring and identification of adverse reactions, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Ainura Z. Kutmanova*—analysis of hospital records of patients, identification of adverse drug reactions, providing consultations on treatment.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы выражают искреннюю благодарность врачам-инфекционистам Кыргызской Республики, предоставившим данные по пациентам.

**Acknowledgements.** The study was performed without sponsorship. The authors express their sincere gratitude to the infectious disease doctors of the Kyrgyz Republic who provided data on the patients.

**Конфликт интересов.** А. А. Зурдинова является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», А. З. Кутманова заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Aida A. Zurdinova is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, Ainura Z. Kutmanova declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

<sup>12</sup> Диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых и детей. Клинический протокол для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики. Бишкек; 2020. [http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/Prikaz\\_442\\_18062020\\_12.pdf](http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/Prikaz_442_18062020_12.pdf)

Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4. Бишкек; 2020. [http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/prikaz\\_649\\_25082020.pdf](http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/prikaz_649_25082020.pdf)

Клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5. Бишкек; 2021. [http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/Priloi1\\_Pikaza\\_424\\_16042021.pdf](http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/Priloi1_Pikaza_424_16042021.pdf)

<sup>13</sup> В ходе клинического исследования «Solidarity» в рекордные сроки получены убедительные данные в отношении эффективности препаратов, перепрофилированных для лечения COVID-19. WHO; 2020. <https://www.who.int/ru/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>

<sup>14</sup> Клиническое исследование препаратов для лечения COVID-19 «Solidarity». WHO; 2020. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kandimalla R, John A, Abburi C, Vallamkondu J, Reddy PH. Current status of multiple drug molecules, and vaccines: an update in SARS-CoV-2 therapeutics. *Mol Neurobiol.* 2020;57(10):4106–16. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02022-0>
2. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252–6. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
3. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020;295(15):4773–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.ac120.013056>
4. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4875–84. <https://doi.org/10.1128/AAC.03011-14>
5. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus — a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92(6):556–63. <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>
6. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9(6):399–406. PMID: 14660806
7. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
8. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
9. Beyls C, Martin N, Hermida A, Abou-Arab O, Mahjoub Y. Lopinavir–ritonavir treatment for COVID-19 infection in intensive care unit: risk of bradycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(8):e008798. <https://doi.org/10.1161/circep.120.008798>
10. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):791–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Зурдинова Аида Аширалиевна**, д-р мед. наук, доцент. *Aida A. Zurdinova*, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7093-981X>

**Кутманова Айнура Зарылбековна**, д-р мед. наук, профессор. *Ainura Z. Kutmanova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2611-6426>

Статья поступила 05.10.2021

После доработки 08.12.2021

Принята к печати 09.12.2021

Article was received 5 October 2021

Revised 8 December 2021

Accepted for publication 9 December 2021

## ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

### Очные программы с электронными формами обучения

1. Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств – GLP.
2. Надлежащая лабораторная практика (для исследовательских центров).
3. Надлежащая клиническая практика (для компаний, планирующих предрегистрационные клинические исследования в Российской Федерации).
4. Надлежащая клиническая практика (для баз клинических исследований).
5. Законодательство по экспертизе и регистрации лекарственных средств.
6. Применение цифровых систем в ходе регистрации лекарственных средств.
7. Экспертиза соотношения польза–риск в процессе регистрации лекарственных средств.
8. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств – GMP.
9. Основы надлежащей практики фармаконадзора – GVP. Организация работы уполномоченного лица (базовый уровень).
10. Основы надлежащей практики фармаконадзора – GVP. Организация работы уполномоченного лица (продвинутый уровень).

По окончании обучения выдается Удостоверение о повышении квалификации. Центр образовательных программ работает на основании государственной лицензии на образовательную деятельность № 2506 от 26 декабря 2016 г.

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций  
доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>