

УДК 615.065:615.281.8:615.036.8  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380>

Оригинальная статья | Original article



## Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова<sup>✉</sup>, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Рязанова Анастасия Юрьевна [nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Своевременная эффективная и безопасная противовирусная терапия у пациентов с COVID-19 позволяет снизить летальность и уменьшить количество осложнений и случаев инвалидизации после перенесенного заболевания. При применении ремдесивира наибольшую настороженность вызывает риск развития лекарственно-индуцированного поражения печени, в том числе у пациентов, печень которых скомпрометирована самим заболеванием — COVID-19.

**Цель работы:** изучить эффективность и безопасность применения ремдесивира у пациентов, находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в марте 2022 г.

**Материалы и методы:** проведено открытое нерандомизированное одномоментное исследование, основанное на анализе данных 234 медицинских карт пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован», которым при поступлении был назначен ремдесивир. Оценка эффективности терапии (критерии: потребность в оксигенотерапии, вентилиации легких, летальный исход) проводили на 7, 14 и 28 сут по 6-балльной шкале Y. Wang и соавт. Безопасность терапии оценивали на основании жалоб пациентов и динамики лабораторных показателей.

**Результаты:** среди пациентов, которым при поступлении в стационар был назначен ремдесивир, 7-дневная летальность составила 3,0%, 14-дневная — 5,6%, 28-дневная — 7,3%. Все пациенты, госпитализированные с легким течением COVID-19, за исключением пациента с инфарктом миокарда, не нуждались в проведении оксигенотерапии и/или переводе в палату интенсивной терапии и были выписаны с выздоровлением. Среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 14-дневная летальность составила 6,4%, 28-дневная — 8,6%. 17 пациентов (7,2%) досрочно прекратили прием препарата по разным причинам, включая развитие нежелательных реакций. Среди пациентов с легким течением COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) в  $2,7 \pm 0,8$  раза наблюдалось у 15,9% пациентов, у пациентов со среднетяжелым течением в  $3,8 \pm 1,8$  раза у 20,4% пациентов, с тяжелым течением в  $4,8 \pm 2,7$  раза — у 24% (12/50). У двух пациентов (0,9%) повышение активности АЛТ превышало 10 верхних границ нормы.

**Выводы:** полученные результаты позволяют рекомендовать ремдесивир пациентам как при легком, так и при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19, в том числе при исходной умеренно повышенной активности печеночных трансаминаз.

**Ключевые слова:** ремдесивир; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; летальность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированное поражение печени

**Для цитирования:** Петров В.И., Рязанова А.Ю., Привальцева Н.С., Некрасов Д.А. Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):365–380. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380>

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов, 2022

# Experience of Using Remdesivir in Patients with Novel Coronavirus Infection

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova✉, N.S. Privaltseva, D.A. Nekrasov

Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ Corresponding author: Anastasia Yu. Ryazanova [nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

## ABSTRACT

Timely, effective, and safe antiviral therapy in COVID-19 patients reduces complications, disability and mortality rates. The greatest concern with remdesivir is the risk of drug-induced liver injury, including in patients whose liver function is compromised by COVID-19.

**The aim of the study** was to investigate the efficacy and safety of remdesivir in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection who had been admitted to an infectious diseases hospital in the Volgograd region in March 2022.

**Materials and methods:** the authors carried out an open, non-randomised, single-arm study using medical records of 234 patients who had been diagnosed with "U07.1 COVID-19, virus identified" and prescribed remdesivir upon admission. The effectiveness of therapy was evaluated using two criteria: the need for oxygen supplementation or ventilatory support, or mortality. The authors conducted the evaluation on days 7, 14, and 28 using the six-point ordinal severity scale by Y. Wang et al. The safety of therapy was assessed on the basis of complaints and changes in laboratory findings.

**Results:** for the patients prescribed remdesivir at admission, the 7-day mortality rate was 3.0%, the 14-day mortality rate was 5.6%, and the 28-day mortality rate was 7.3%. With the exception of a patient with myocardial infarction, all the patients who had been hospitalised with mild COVID-19 and prescribed remdesivir did not require oxygen therapy and/or transfer to intensive care and were discharged following recovery. The patients with moderate to severe COVID-19 had the 14-day mortality rate of 6.4% and the 28-day mortality rate of 8.6%. 17 patients (7.2%) discontinued remdesivir prematurely for various reasons, including adverse drug reactions. Remdesivir therapy of 5–10 days was associated with an increase in ALT activity by  $2.7 \pm 0.8$  times in 15.9% of patients with mild COVID-19, by  $3.8 \pm 1.8$  times in 20.4% of patients with moderately severe COVID-19, and by  $4.8 \pm 2.7$  times in 24% (12/50) of patients with severe COVID-19. In two patients (0.9%), the increase exceeded 10-fold the upper limit of normal.

**Conclusions:** the obtained results support recommending remdesivir to patients with mild, moderate and severe COVID-19, including those with moderately elevated baseline activity of hepatic transaminases.

**Key words:** remdesivir; novel coronavirus infection; COVID-19; mortality; adverse drug reactions; drug-induced liver injury

**For citation:** Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Privaltseva N.S., Nekrasov D.A. Experience of using remdesivir in patients with novel coronavirus infection. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):365–380. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380>

## Введение

Новый вариант коронавируса-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) B.1.1.529 под названием «омикрон» был зарегистрирован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 20.11.2021. Он быстро распространился по всему миру и стал преобладающим вариантом, циркулирующим во многих странах в начале 2022 г. По состоянию на февраль 2022 г. в варианте «омикрон» различают четыре

отдельные сублинии: BA.1, BA.1.1, BA.2 и BA.3.1 [1, 2]. По данным Оперативного штаба по борьбе с коронавирусной инфекцией, в феврале 2022 г. в России вариант «омикрон» был обнаружен в 84 регионах, и с начала марта 2022 г. наблюдался рост числа заболеваний COVID-19, вызванных сублинией BA.2<sup>1</sup>. В отличие от первых волн распространения SARS-CoV-2 в 2020 г., в 2022 г. отечественное здравоохранение уже располагало новыми группами препаратов,

<sup>1</sup> Оперативный штаб по борьбе с коронавирусной инфекцией. <https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/what-is-done/hq/>

предотвращающих тяжелое течение COVID-19 и уменьшающих его последствия (табл. 1), однако эффективность их в отношении варианта «омикрон» была недостаточно изучена. Противовирусный препарат ремдесивир, по данным исследований *in vitro*, сохранил активность в отношении сублинии варианта «омикрон» — BA.2 [3, 4], в то время как большинство моноклональных антител против S-белка коронавируса, такие как бамланивимаб и этесевимаб, потеряли нейтрализующую активность против сублиний BA.2 и BA.1 [2].

Ремдесивир — пролекарство, метаболизирующееся в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующуюся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК<sup>2</sup>. В России ремдесивир зарегистрирован и разрешен для медицинского применения в октябре 2020 г.<sup>3</sup> и является одним из возможных препаратов этиотропного действия для лечения COVID-19 согласно версиям 9–15 Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации<sup>4</sup>. В настоящее время ремдесивир одобрен для клинического применения при лечении новой коронавирусной инфекции у взрослых и детей старше 12 лет в США и других странах<sup>5</sup>, однако в конце 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала не использовать ремдесивир<sup>6</sup>.

Применение ремдесивира в Волгоградской области было ограничено в связи с высокой стоимостью курса терапии (42240 руб. на курс в течение 10 сут на 1 пациента<sup>7</sup>), внутривенным путем введения, опасениями по поводу возможного развития нежелательных реакций (НР) и недостаточной информацией об эффективности препарата при COVID-19. Объем потребления ремдесивира в инфекционных отделениях

Волгоградской области в 2021 г., по нашим данным, составил 0,2 среднесуточной дозы на 100 койко-дней [5]. Однако в 2022 г. с появлением нового штамма коронавируса и увеличением роли этиотропной терапии ремдесивир стал лидировать в структуре противовирусной терапии, в связи с чем представилась возможность изучить его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики.

**Цель работы** — изучение эффективности и безопасности применения ремдесивира у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в марте 2022 г.

## Материалы и методы

Проведено открытое нерандомизированное одномоментное исследование данных медицинских карт стационарного больного среди пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован», находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в марте 2022 г. Критериями включения в исследование служили наличие подтвержденного диагноза заболевания со специфическими симптомами, наличие подписанного информированного согласия на обработку и использование персональных данных в научных целях, назначение ремдесивира лечащим врачом при поступлении в стационар.

Всего в марте 2022 г. в инфекционном стационаре находилось на лечении 279 пациентов с COVID-19, из них 262 пациента выписаны на амбулаторное лечение или переведены в другие стационары, 17 (6,1%) — умерли в стационаре. По данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19<sup>8</sup>, среди пациентов, выписанных на амбулаторное лечение и переведенных в другие стационары, умерли 5 (трое — через 1, 6 и 17 сут после перевода, один пациент — дома на 10 сут после выписки, один — при повторной госпитализации через 13 сут после выписки из первого стационара). Всего выздоровело 257 пациентов (92,1%).

Ремдесивир был назначен 234 (83,9%) пациентам с подтвержденным COVID-19

<sup>2</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Информация о новой коронавирусной инфекции для медицинских работников. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022. [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19)

<sup>5</sup> Remdesivir. COVID-19 Treatment Guidelines. NIH; 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/>

<sup>6</sup> WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients. WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>

<sup>7</sup> Государственный реестр предельных отпускных цен. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

<sup>8</sup> <https://covid.egisz.rosminzdrav.ru/> (доступ для авторизованных пользователей).

**Таблица 1.** Препараты, рекомендованные для этиотропного лечения COVID-19 в Российской Федерации  
**Table 1.** Medicinal products recommended for etiology-oriented treatment of COVID-19 in the Russian Federation

Наименование препарата <i>Medicinal product</i>	Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: версия и дата выхода <i>Interim guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (versions and effective dates)</i>															
	1*	2*	3**	4**	5**	6**	7**	8**	9**	10**	11**	12**	13**	14**	15**	16**
	12.04. 2020	16.04. 2020	3.03. 2020	27.03. 2020	08.04. 2020	28.04. 2020	03.06. 2020	03.09. 2020	26.10. 2020	08.02. 2021	07.05. 2021	21.09. 2021	13.10. 2021	27.12. 2021	22.02. 2022	18.08. 2022
Гидроксихлорохин <i>Hydroxychloroquine</i>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Хлорохин <i>Chloroquine</i>	+	+	-	+	+	+			-	-	-	-	-	-	-	-
Мефлохин <i>Mefloquine</i>	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лопинавир+ритонавир <i>Lopinavir+ritonavir</i>	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рекомбинантный интерферон бета-1b <i>Recombinant interferon beta-1b</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рекомбинантный интерферон альфа <i>Recombinant interferon alpha</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рибавирин <i>Ribavirin</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Азитромицин <i>Azithromycin</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Умифеновир <i>Umifenovir</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фавипиравир <i>Favipiravir</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ремдесивир <i>Remdesivir</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Иммуноглобулин человека против COVID-19 <i>Human immunoglobulin against COVID-19</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Молнупиравир <i>Molnupiravir</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

Наименование препарата <i>Medicinal product</i>	Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: версия и дата выхода <i>Interim guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (versions and effective dates)</i>															
	1*	2*	3**	4**	5**	6**	7**	8**	9**	10**	11**	12**	13**	14**	15**	16**
	12.04. 2020	16.04. 2020	3.03. 2020	27.03. 2020	08.04. 2020	28.04. 2020	03.06. 2020	03.09. 2020	26.10. 2020	08.02. 2021	07.05. 2021	21.09. 2021	13.10. 2021	27.12. 2021	22.02. 2022	18.08. 2022
Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная] <i>Synthetic small interfering ribonucleic acid (siRNA) [double-stranded]</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Бамланивимаб+этесевимаб <i>Bamlanivimab+etesevimab</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Сотровимаб <i>Sotrovimab</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты <i>Imidazolyl ethanamide pentandioic acid</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Примечание. «+» – рекомендован; «-» – отсутствует в рекомендациях.

\* Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации.

\*\* Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Note. + recommended by the guidelines; – not mentioned in the guidelines.

\* Interim Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on the Methods of Outpatient Pharmacotherapy of Acute Viral Respiratory Infections during the COVID-19 Epidemic.

\*\* Interim Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19).

при поступлении в стационар в дозе 200 мг в 1-е сут, далее — 100 мг/сут. Препарат был отменен у 17 пациентов: после первого введения — у 5 пациентов, после двух введений — у 3 пациентов, после трех введений — у 6 пациентов, после 4 введений — у 3 пациентов. В течение 10 сут ремдесивир получали 34 пациента (14,5%) из 234, 5 сут — 32 (13,7%), 6 сут — 30 (12,8%), 7 сут — 103 (44,0%), 8 сут — 11 (4,7%), 9 сут — 7 (3,0%). Таким образом, 217 пациентов получали ремдесивир в течение 5–10 сут, из них 9 умерли в стационаре и еще 2 пациента — после перевода в другие лечебные учреждения. Характеристика пациентов, которым был назначен ремдесивир, представлена в таблице 2.

Эффективность и безопасность оценивали для всех пациентов, которым был назначен ремдесивир вне зависимости от срока терапии, и отдельно для пациентов, которые получили курс терапии ремдесивиром 5–10 сут. Оценку эффективности терапии проводили на 7, 14 и 28 сут терапии по 6-балльной шкале Y. Wang и соавт. в модификации [6], где смерть — 6 баллов; проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — 5 баллов; проведение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) или высокопоточной кислородной терапии — 4 балла; оксигенотерапия — 3 балла; стационарное лечение без оксигенотерапии — 2 балла; выписан или достиг критериев выписки (определяется как клиническое выздоровление, то есть нормализация газового состава крови, частота дыхания <24 вдохов в минуту, уровень насыщения крови кислородом  $SpO_2$  >94% при дыхании комнатным воздухом и уменьшение кашля, длящиеся не менее 72 ч) — 1 балл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и пакета программ IBM SPSS Statistics 13.0.

## Результаты и обсуждение

Среди всех пациентов, которым был назначен ремдесивир при поступлении в стационар, умерли 19 (8,1%), из них в первые 14 сут от начала терапии — 13 (5,6%), в первые 28 сут — 17 (7,3%), включая двух пациентов, переведенных в другие стационары; еще два пациента умерли на 29 и 35 сут от начала терапии ремдесивиром в других стационарах после перевода и после выписки с повторной госпитализацией. Среди

пациентов, получающих ремдесивир в течение как минимум 5 сут, в первые 14 сут от начала терапии умерли 6 (2,7%), в первые 28 сут — 10 (4,6%) и один — на 35 сут (всего 11 пациентов). Госпитализированы в палату интенсивной терапии (ПИТ) 28 пациентов (12,0%), средний койко-день пребывания в ПИТ составил  $7,3 \pm 4,4$  сут.

Среди 47 пациентов с легким течением COVID-19, получавших ремдесивир по поводу острого трахеита, острого бронхита и/или острого ларингита (признаки пневмонии отсутствовали), умер один пациент с диагнозом: «Острый инфаркт миокарда с подъемом ST. Острая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Острый бронхит». Все пациенты, госпитализированные изначально с легким течением COVID-19 и получающие ремдесивир, за исключением пациента с инфарктом миокарда, не нуждались в проведении оксигенотерапии и/или переводе в ПИТ, у них не наблюдалось ухудшения самочувствия и увеличения степени тяжести заболевания. Длительность госпитализации в среднем составила  $7,4 \pm 2,5$  сут, после выписки из стационара повторных госпитализаций в инфекционные стационары в марте, апреле 2022 г. по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19, не было.

Среди 187 пациентов, госпитализированных со среднетяжелым (пневмония, <50% поражения легких) и тяжелым течением COVID-19 (пневмония >50% поражения легких), которым был назначен ремдесивир при поступлении, всего умерли 18 (9,6%), из них в первые 14 сут от начала терапии — 12 (6,4%), в первые 28 сут — 16 (8,6%). Причина смерти по данным патолого-анатомического исследования — острый респираторный синдром взрослых в 14 случаях, отек головного мозга в 1 случае и тромбоэмболия легочной артерии в 3 случаях, включая пациента, который был выписан из стационара и впоследствии повторно госпитализирован. Среди 173 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, получавшим ремдесивир в течение 5–10 сут, умерли 10 (5,8%), из них в течение первых 14 сут — 5 (2,9%), 28 сут — 9 (5,2%).

Эффективность терапии по 6-балльной шкале в модификации Y. Wang и соавт. [6] определяли для всех пациентов, которым был назначен ремдесивир при поступлении (табл. 3).

В первых версиях рекомендаций<sup>9</sup>, включавших ремдесивир, данный препарат было

<sup>9</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 9–14. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020–2021.



**Таблица 2.** Характеристика исследуемой группы пациентов

**Table 2.** Characteristics of the study group

Параметр <i>Characteristic</i>	Пациенты, которым был назначен ремдесивир <i>Patients prescribed with remdesivir</i>	Выздоровевшие пациенты, по- лучавшие ремдесивир 5–10 сут <i>Patients recovered after 5–10 days of remdesivir therapy</i>	Умершие пациенты, получав- шие ремдесивир 5–10 сут <i>Patients deceased after 5–10 days of remdesivir therapy</i>
Количество пациентов, чел. <i>Number of patients, pers.</i>	234	206	11
Мужчины/женщины, чел. <i>Men/women, pers.</i>	80/154	71/135	3/8
Средний возраст, лет* <i>Average age, years*</i>	69,8 ± 10,4 (18–93)	69,5 ± 10,1 (18–92)	76,1 ± 11,4 (58–93)
Средний койко-день, сут* <i>Average number of bed-days, days*</i>	11,9 ± 4,1 (2–30)	12,0 ± 3,9 (5–30)	13,1 ± 6,3 (5–28)
Время от появления симпто- мов до госпитализации, сут* <i>Time from symptom onset to admission, days*</i>	7,9 ± 3,9 (1–25)	8,0 ± 1,5 (1–25)	6,9 ± 3,0 (2–13)
Течение заболевания: легкое/среднетяжелое/ тяжелое, чел. (%) <i>Mild/moderate/severe disease, pers. (%)</i>	47/144/43 (20,1/61,5/18,4)	43/134/29 (20,9/65,0/14,1)	1/3/7 (9,1/27,3/63,6)
Пациенты, находящиеся на лечении в палате интен- сивной терапии, чел. (%) <i>Patients treated in the intensive care unit, pers. (%)</i>	28 (12,0)	10 (4,9)	8 (72,7)
Длительность приема ремдесивира, сут* <i>Remdesivir dosing period, days*</i>	6,8 ± 1,3 (1–10)	7,2 ± 1,1 (5–10)	6,6 ± 0,6 (5–8)
Вакцинация против COVID-19, чел. (%) <i>Vaccination against COVID-19, pers. (%)</i>	26 (11,1)	18 (8,7)	1 (9,1)**
<b>Сопутствующая патология / <i>Comorbidities</i></b>			
Гипертоническая болезнь, чел. (%) <i>Hypertension, pers. (%)</i>	177 (75,6)	153 (74,3)	10 (90,9)
Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, чел. (%) <i>Cardiac ischaemia. Angina of effort, pers. (%)</i>	37 (15,8)	27 (13,1)	3 (27,3)
Фибрилляция предсердий, чел. (%) <i>Atrial fibrillation, pers. (%)</i>	33 (14,1)	25 (12,1)	3 (27,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел. (%) <i>History of myocardial infarction, pers. (%)</i>	14 (6,0)	10 (4,9)	2 (18,2)
Инсульт в анамнезе, чел. (%) <i>History of stroke, pers. (%)</i>	14 (6,0)	10 (4,9)	2 (18,2)
Сахарный диабет, чел. (%) <i>Diabetes mellitus, pers. (%)</i>	53 (22,7)	50 (24,3)	2 (18,2)
Онкология, чел. (%) <i>Cancer, pers. (%)</i>	12 (5,1)	12 (5,8)	0

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Параметр <i>Characteristic</i>	Пациенты, которым был назначен ремдесивир <i>Patients prescribed with remdesivir</i>	Выздоровевшие пациенты, получавшие ремдесивир 5–10 сут <i>Patients recovered after 5–10 days of remdesivir therapy</i>	Умершие пациенты, получавшие ремдесивир 5–10 сут <i>Patients deceased after 5–10 days of remdesivir therapy</i>
<b>Патогенетическая терапия / Pathogenesis-oriented therapy</b>			
Глюкокортикостероиды, чел. (%) <i>Glucocorticosteroids, pers. (%)</i>	203 (86,8)	184 (89,3)	11 (100)
Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), чел. (%) <i>Genetically engineered biological agents (GEBA), pers. (%)</i>	64 (27,4)	51 (24,7)	6 (54,6)
Повторное введение ГИБП, чел. (%) <i>Re-administration of GEBA, pers. (%)</i>	5 (2,1)	4 (1,9)	1 (9,1)
Пульс-терапия циклофосфамидом, чел. (%) <i>Cyclophosphamide pulse therapy, pers. (%)</i>	2 (0,9)	0	2 (18,2)
Антикоагулянты, чел. (%) <i>Anticoagulants, pers. (%)</i>	233 (99,9)	206 (100)	11 (100)

\* Данные приведены в формате  $M \pm SD$  (min–max) – среднее  $\pm$  стандартное отклонение (минимальное значение – максимальное значение).

\*\* Пациент с диагнозом: «Острый инфаркт миокарда с подъемом ST. Острая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Острый бронхит».

\* The data are presented as  $M \pm SD$  (min – max), mean values with standard deviations (minimum – maximum).

\*\* The patient was diagnosed with "Acute ST elevation myocardial infarction. Acute heart failure. Cardiogenic shock. Novel coronavirus infection COVID-19, identified. Acute bronchitis".

**Таблица 3.** Оценка эффективности комплексной терапии 234 пациентов, которым был назначен ремдесивир при поступлении в стационар, по 6-балльной шкале Y. Wang и соавт. [6]

**Table 3.** Evaluation of the effectiveness of complex therapy in 234 patients prescribed with remdesivir upon admission on the 6-point scale by Y. Wang et al. [6]

Показатель по шкале (баллы) <i>Score on the scale (points)</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>			
	0–1 сутки <i>Day 0–1</i>	7-е сутки <i>Day 7</i>	14-е сутки <i>Day 14</i>	28-е сутки <i>Day 28</i>
Пациент выписан (1 балл) <i>Discharge (1 point)</i>	0	23 (9,8%)	148 (63,3%)	212 (90,6%)
Стационарное лечение без оксигенотерапии (2 балла) <i>Inpatient treatment, no oxygen therapy (2 points)</i>	56 (23,9%)	172 (73,5%)	61 (26,1%)	5 (2,1%)
Оксигенотерапия (3 балла) <i>Oxygen therapy (3 points)</i>	168 (71,8%)	22 (9,4%)	11 (4,7%)	0
Неинвазивная вентиляция легких или высокотоковая оксигенотерапия (4 балла) <i>Non-invasive ventilation or high-flow oxygen therapy (4 points)</i>	10 (4,3%)	5 (2,1%)	1 (0,4%)	0
Искусственная вентиляция легких (5 баллов) <i>Mechanical ventilation (5 points)</i>	0	5 (2,1%)	0	0
Смерть (6 баллов) <i>Death (6 points)</i>	0	7 (3,0%)	13 (5,6%)	17 (7,3%)



рекомендовано применять в комплексной терапии пациентов только со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [7]. Начиная с 15-й версии<sup>10</sup> в Российской Федерации ремдесивир рекомендован для применения у пациентов, госпитализированных с легким течением COVID-19 в сочетании с факторами риска тяжелого течения, а в рекомендациях Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA)<sup>11</sup> и Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH)<sup>12</sup> внутривенное введение ремдесивира показано также пациентам, находящимся на амбулаторном лечении. Эффективность раннего назначения ремдесивира у амбулаторных пациентов изучали R.L. Gottlieb и соавт. [8] с сентября 2020 по апрель 2021 г. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 562 пациентов. В течение 28 сут не было зафиксировано ни одного летального исхода как среди пациентов, которым вводили ремдесивир, так и в группе получавших плацебо. Однако в этих группах наблюдались различия в нарастании тяжести заболевания: госпитализация в связи с нарастанием явлений дыхательной недостаточности потребовалась 15 пациентам (5,3%), получавшим плацебо, и только двум пациентам (0,7%), которым был назначен ремдесивир.

В проведенном нами исследовании среди пациентов с легким течением COVID-19 также не было летальных исходов, за исключением пациента с острым инфарктом миокарда. Среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, получавших ремдесивир, 14-дневная летальность составила 6,4%, 28-дневная — 8,6%, что было ниже по сравнению с данными исследований, проведенных в 2020–2021 гг. (табл. 4). Это может быть связано с большей долей пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших ремдесивир в 2020–2021 гг., с меньшей патогенностью штаммов вируса, циркулирующих в марте 2022 г., с изменением тактики ведения пациентов и с увеличением доли вакцинированных пациентов.

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности ремдесивира у 158 пациентов с тяжелым течением COVID-19, выполненного в Китае [6], были

не оптимистичны. Ремдесивир не показал преимуществ по сравнению с плацебо, 28-дневная летальность в группе ремдесивира составила 25%. E. Mozaffari и соавт. [9] сравнивали исходы пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения США с COVID-19 в августе–ноябре 2020 г. 14-дневная и 28-дневная летальность среди 28855 пациентов, получавших ремдесивир, составила 10,6 и 15,4% соответственно, а среди 16687 пациентов, которым не был назначен ремдесивир, — 15,4 и 19,1% соответственно. В общенациональном популяционном когортном исследовании, проведенном в Дании [10], 30-дневная летальность среди 1694 пациентов, получающих ремдесивир в комбинации с дексаметазоном, составила 12,6% против 19,7% среди 1053 пациентов, получающих стандартную терапию. Канадское мультицентровое рандомизированное исследование [11] сравнивало результаты терапии ремдесивиром в течение 10 сут с результатами стандартной терапии. Среди 634 пациентов, получающих ремдесивир, внутрибольничная летальность составила 18,7%, 60-дневная летальность — 24,8%, при этом среди 648 пациентов, получающих только стандартную терапию, внутрибольничная и 60-дневная летальность были выше — 22,6 и 28,2% соответственно. Более половины пациентов, принявших участие в исследовании, нуждались в проведении оксигенотерапии, а около 10% — в ИВЛ. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном J.H. Beigel и соавт. [12], ремдесивир был назначен 541 пациенту со среднетяжелым (15% пациентов) и тяжелым (85%) течением COVID-19, из них 479 пациентам (88,5%) ремдесивир вводили в течение 10 сут. В группе пациентов, получавших ремдесивир, летальность составила 6,7% через 14 сут и 11,4% через 28 сут, что было значимо ниже по сравнению с плацебо (11,9% в первые 14 сут и 15,2% в первые 28 сут). На основании результатов проведенных исследований [6, 10–12] ремдесивир был включен в клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19.

Курс терапии ремдесивиром в большинстве проводимых исследований составлял 10 сут (1-е сут — 200 мг, затем по 100 мг/сут) на основании разработанного ранее протокола лечения лихорадки Эбола [13]. В рандомизированном

<sup>10</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

<sup>11</sup> IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. IDSA; 2022. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

<sup>12</sup> Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2022. <https://files.covid19treatment-guidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

**Таблица 4.** Летальность пациентов с COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром

**Table 4.** Mortality rates in COVID-19 patients treated with remdesivir

Место проведения исследования <i>Location of the study</i>	Дата <i>Date</i>	Количество пациентов, чел. <i>Number of patients, pers.</i>	14-дневная летальность, % <i>14-day mortality, %</i>	28-дневная летальность, % <i>28-day mortality, %</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Китай <i>China</i>	Февраль 2020 – март 2020 <i>February 2020 – March 2020</i>	158	–	25	Y. Wang et al. [6]
США <i>USA</i>	Август 2020 – ноябрь 2020 <i>August 2020 – November 2020</i>	28 855	10,6	15,4	E. Mozaffari et al. [9]
США, Европа, Азия <i>USA, Europe, Asia</i>	Март 2020 <i>March 2020</i>	397	9,3	–	J.D. Goldman et al. [14]
США, Европа, Южная Америка, Азия <i>USA, Europe, South America, Asia</i>	Апрель 2020 <i>April 2020</i>	479	6,7	11,4	J.H. Beigel et al. [8]
Дания <i>Denmark</i>	Февраль 2020 – май 2021 <i>February 2020 – May 2021</i>	1 694	–	12,6*	T. Benfield et al. [9]
Канада <i>Canada</i>	Август 2020 – апрель 2021 <i>August 2020 – April 2021</i>	634	–	18,7**	K. Ali et al. [11]
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	Март 2022 <i>March 2022</i>	187***	6,4	8,6	Собственные данные <i>Authors' data</i>

Примечание. «–» – нет данных.

\* 30-дневная летальность.

\*\* Внутрибольничная летальность.

\*\*\* Пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Note. – no data.

\* 30-day mortality.

\*\* In-hospital mortality.

\*\*\* Patients with moderate to severe COVID-19.

исследовании J.D. Goldman и соавт. [14] сравнивали эффективность 5-дневного и 10-дневного курсов терапии ремдесивиром у 397 пациентов с тяжелым течением COVID-19, не нуждающихся в ИВЛ. Среди пациентов, получавших ремдесивир в течение 5 сут, умерли 8%, в течение 10 сут – 11%. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования C.D. Spinner и соавт. [15], проведенного в марте-апреле 2020 г. (397 пациентов) не было выявлено существенной разницы в эффективности терапии ремдесивиром в течение 5 и 10 сут у пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым не требовалась ИВЛ.

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, продолжительность терапии ремдесивиром COVID-19 не должна превышать 10 сут, при этом оптимальная длительность не установлена. Для пациентов, находящихся на ИВЛ и/или

ЭКМО, продолжительность лечения составляет 10 сут. Для пациентов, которым не требуется ИВЛ/ЭКМО, рекомендуемая продолжительность лечения – 5 сут, а в случае если улучшения состояния пациента не наблюдается, лечение может быть продлено до 10 сут<sup>13</sup>.

В проведенном нами исследовании длительность применения ремдесивира в среднем составила  $6,8 \pm 1,3$  сут, 17 пациентов (7,2%) досрочно прекратили лечение после 1–4 введений препарата. В 3 случаях это было связано со смертью пациентов, в 2 случаях – с выпиской из стационара, в 4 случаях отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз, в 4 случаях пациенты были переведены в ПИТ в связи с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности, в 1 случае пациент также был переведен в ПИТ из-за тяжелой анемии и необходимости изменения тактики ведения, у 3 пациентов причину отмены препарата установить по документации не удалось. Ни в одной

<sup>13</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529)

из изучаемых медицинских карт не было информации о развитии НР у пациентов или о появлении специфических жалоб, связанных с применением препарата.

Досрочное прекращение применения ремдесивира отмечено и в других исследованиях. Так, в исследовании J.H. Beigel и соавт. [12] 9,6% пациентов прекратили прием ремдесивира из-за развития НР, а в исследовании Y. Wang и соавт. [6] — 12%, при этом в последнем исследовании НР были зарегистрированы у 66% пациентов, получавших ремдесивир. Наиболее распространенными проявлениями НР были гипоальбуминемия (13% пациентов) и повышение уровня билирубина в сыворотке крови (10%), около 5% пациентов жаловались на тошноту, 3% — на рвоту [6]. В исследовании J.D. Goldman и соавт. [14] наиболее частыми НР на фоне приема ремдесивира были тошнота (9% пациентов), усиление симптомов дыхательной недостаточности (8%), повышение активности аланиновой трансаминазы — АЛТ (7%), констипация (7%) и повышение активности аспарагиновой трансаминазы — АСТ (6%). Тошнота была

наиболее частой НР и у пациентов с COVID-19, получавших терапию ремдесивиром, в исследованиях C.D. Spinner и соавт. [15] (10% пациентов) и R.L. Gottlieb и соавт. (10,8% пациентов) [8].

Наиболее частой НР по данным отчетов по безопасности ремдесивира (21,2% всех отчетов), поступивших в базу данных VigiBase ВОЗ<sup>14</sup>, является повышение активности АЛТ. У здоровых добровольцев, которым вводили ремдесивир, повышение активности печеночных трансаминаз было выявлено в 14% случаев<sup>15</sup>. Среди лабораторных изменений на фоне приема ремдесивира по данным ВОЗ<sup>16</sup> также отмечались повышение активности АСТ (8,0% отчетов), щелочной фосфатазы (0,8%), гамма-глутамил-трансферазы (4,0%), уровней билирубина (0,8%), креатинина в сыворотке крови (4,1%), снижение уровня гемоглобина (0,3%), количества тромбоцитов (0,2%) и увеличение протромбинового времени (0,2%).

В проведенном нами исследовании у пациентов с COVID-19, которым вводили ремдесивир в течение 5–10 сут на фоне приема системных

**Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут

**Table 5.** Changes in laboratory findings of COVID-19 patients during 5–10 days of remdesivir therapy

Показатель <i>Test</i>	Исходно <i>Baseline</i>	5–10 сутки <i>Days 5–10</i>	Уровень значимости $p^*$ <i>Significance level, <math>p^*</math></i>
Гемоглобин, г/л <i>Haemoglobin, g/L</i>	129,2 ± 20,9	127,2 ± 18,1	0,034
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л <i>Platelets, 10<sup>9</sup>/L</i>	220,0 ± 95,6	263,6 ± 134,3	0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л <i>Leukocytes, 10<sup>9</sup>/L</i>	6,0 ± 3,2	9,1 ± 4,2	0,001
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	100,1 ± 41,8	93,1 ± 31,4	0,013
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, μmol/L</i>	6,1 ± 5,1	6,5 ± 5,0	0,248
Аланиновая трансаминаза, Ед/л <i>Alanine transaminase, U/L</i>	32,3 ± 33,3	58,4 ± 69,2	0,101
Аспарагиновая трансаминаза, Ед/л <i>Aspartate transaminase, U/L</i>	39,6 ± 40,7	46,6 ± 41,6	0,001
Активированное частичное тромбопластиновое время, с <i>Activated partial thromboplastin time, s</i>	23,6 ± 15,6	34,1 ± 21,6	0,001
Международное нормализованное отношение <i>International normalised ratio</i>	1,03 ± 0,17	1,19 ± 0,48	0,001

\* Парный  $t$ -критерий Стьюдента.

\* Paired Student's  $t$ -test.

<sup>14</sup> VigiAccess. <https://www.vigiaccess.org/>

<sup>15</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7245c50-4c3c-475f-a8d6-84645b10f529)

<sup>16</sup> VigiAccess. <https://www.vigiaccess.org/>

кортикостероидов и антикоагулянтов, наблюдалось незначительное снижение уровней гемоглобина и креатинина, повышение количества тромбоцитов и лейкоцитов, уровня билирубина, активности трансаминаз, активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) (табл. 5).

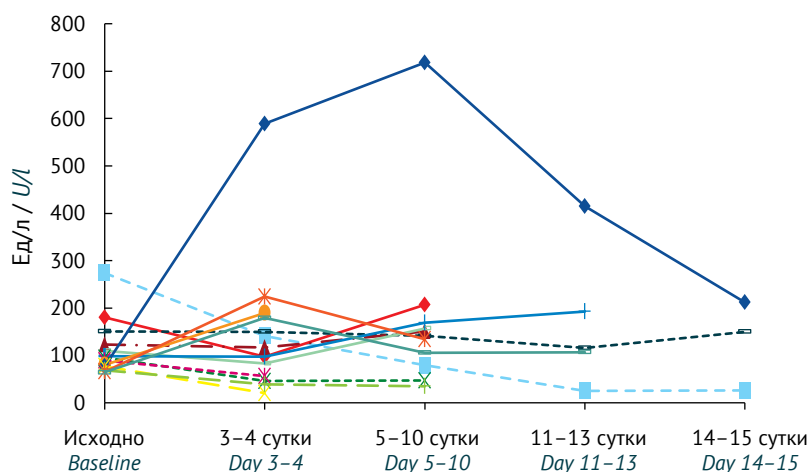
Повышение активности АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) [16] при поступлении было выявлено у 20,9% пациентов (49/234). Среди мужчин у 20,0% (16/80) исходно активность АЛТ была выше 1 ВГН (42 Ед/л), из них выше 2 ВГН — у 2,5% (2/80). Среди женщин исходно превышение АЛТ выше 1 ВГН (30 Ед/л) наблюдалось у 21,4% (33/154), из них выше 2 ВГН — у 7,8% (12/154) и 3 ВГН — у 3,2% (5/154). Два пациента с исходно повышенной активностью АЛТ досрочно прекратили прием препарата.

Нарушение функции печени по данным опубликованных исследований встречается у 37,2–76,3% госпитализированных пациентов с COVID-19 и является следствием как лекарственно-индуцированного повреждения печени, так и острой воспалительной реакции, тяжелой дыхательной недостаточности и возможной репликации коронавируса в печени [17–20]. В связи с тем что безопасность ремдесивира недостаточно изучена, а нарушения функции печени

наблюдаются часто как на фоне COVID-19, так и при приеме ремдесивира (в том числе в исследованиях у здоровых добровольцев), производитель оригинального препарата предполагает целесообразность отмены ремдесивира при превышении ВГН активности АЛТ в 10 и более раз и рекомендует прекратить прием препарата, если наблюдается повышение активности АЛТ в сочетании с симптомами или признаками гепатита<sup>17</sup>. В российских рекомендациях<sup>18</sup> противопоказанием к приему ремдесивира является повышение активности АЛТ выше 5 ВГН.

В проведенном нами исследовании среди пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ выше 2 ВГН, продолжавших прием ремдесивира в течение как минимум 5 сут, дальнейшее повышение активности АЛТ наблюдалось у 8/14 (57%) пациентов, из них у одного — выше 10 ВГН (718 Ед/л на 8-е сут), в связи с чем ремдесивир был досрочно отменен этому пациенту и назначены гепатопротекторы (рис. 1) всем пациентам. У 13 из 14 пациентов этой группы повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ, из них выше 2 ВГН — у 9/14 пациентов, и у одного пациента отмечалось незначительное повышение общего билирубина.

Среди 35 пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ, не превышающей 2 ВГН, досрочно прекратил прием препарата 1 пациент,



**Рис. 1.** Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) на фоне терапии ремдесивиром у 14 пациентов с ее исходной активностью выше 2 верхних границ нормы (кривые на рисунке соответствуют данным о пациентах)

**Fig. 1.** Alanine transaminase (ALT) activity changes of remdesivir therapy in 14 patients with baseline ALT activity more than 2 times above the upper limit of normal (the curves in the picture correspond to the patient data)

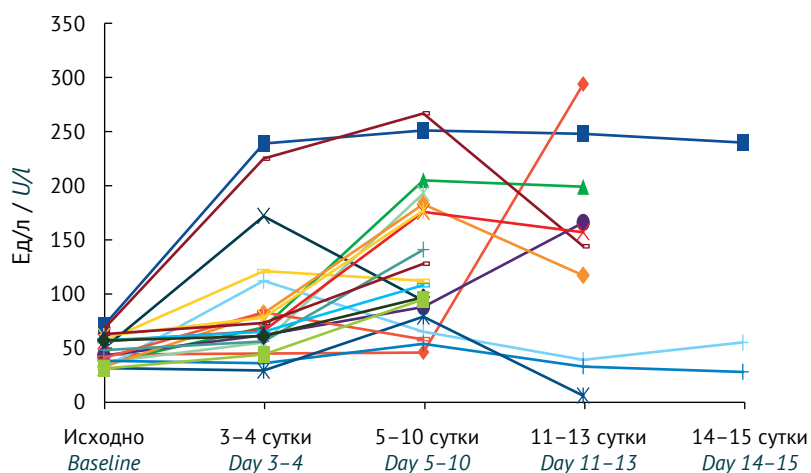
<sup>17</sup> Remdesivir (Veklury). FDA; 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf)

<sup>18</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

у 58,8% (20/34) на фоне приема препарата в течение 5–10 сут наблюдалось повышение активности АЛТ выше исходного (рис. 2). Повышение активности АСТ было отмечено у 71% пациентов (24/34), из них выше 2 ВГН — у 26% (9/34) и общего билирубина — у 2,9 % (1/34).

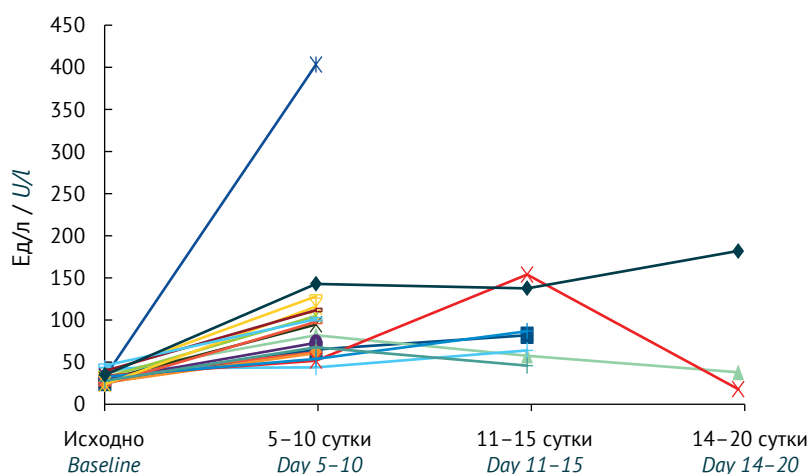
Среди 185 пациентов с исходно нормальной активностью АЛТ досрочно прекратили прием ремдесивира 15 пациентов, в том числе из-за повышения активности АЛТ на 3–4 сут (2 случая).

Еще у 2 пациентов, получавших ремдесивир в течение 5–10 сут, активность АЛТ определяли только при поступлении. У 11,3% пациентов (19/168) на фоне введения препарата в течение 5–10 сут наблюдалось повышение активности АЛТ, при этом у одного пациента выше 10 ВГН (рис. 3). Повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ — у 74% пациентов (14/19), из них выше 2 ВГН — у 16% (3/19), уровень общего билирубина был в норме.



**Рис. 2.** Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) на фоне терапии ремдесивиром у 20 пациентов с ее исходной активностью от 1 до 2 верхних границ нормы, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ (кривые на рисунке соответствуют данным о пациентах)

**Fig. 2.** Alanine transaminase (ALT) activity changes of remdesivir therapy in 20 patients with baseline ALT activity 1–2 times above the upper limit of normal and a further increase (the curves in the picture correspond to the patient data)



**Рис. 3.** Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) на фоне терапии ремдесивиром у 19 пациентов с ее исходно нормальной активностью, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ (кривые на рисунке соответствуют данным о пациентах)

**Fig. 3.** Alanine transaminase (ALT) activity changes of remdesivir therapy in 19 patients with normal baseline ALT activity and a further increase (the curves in the picture correspond to the patient data)

Независимо от активности АЛТ у пациентов при поступлении в стационар повышение активности по сравнению с исходной на фоне терапии ремдесивиром в течение как минимум 5 сут наблюдалось у 21,7% пациентов (47/217), при этом максимальные значения АЛТ превышали изначальные в среднем в  $3,9 \pm 1,9$  раза. У 1 пациента увеличение показателя АЛТ превышало исходные значения более чем в 10 раз, у 9 – в 5–9 раз, у 16 – в 3–4 раза. Максимальные значения АЛТ у этих пациентов превышали 3 ВГН в 13,4% случаев (29/217), что соответствует критериям лекарственно-индуцированного поражения печени при отсутствии других причин для повышения АЛТ [21].

Среди пациентов с легким течением COVID-19 (острый трахеит, острый бронхит и/или острый ларингит, отсутствие признаков пневмонии), у которых отсутствовал фактор влияния гипоксемии на функцию печени, на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут повышение активности АЛТ в среднем в  $2,7 \pm 0,8$  раза от исходного наблюдалось у 15,9% (7/44), из них у 9,1% (4/44) – выше 3 ВГН. У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 сут повышение активности АЛТ в среднем в  $3,8 \pm 1,8$  раза по сравнению с исходным наблюдалось у 20,4% (28/137), из них у 11,7% (16/137) – выше 3 ВГН. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышение активности АЛТ в среднем в  $4,8 \pm 2,7$  раза по сравнению с исходным наблюдалось у 24% (12/50), из них у 18% (9/50) – выше 3 ВГН.

## Заключение

Опыт применения ремдесивира для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией

в Волгоградской области в марте 2022 г. показал высокую эффективность препарата у пациентов с легким течением COVID-19 для профилактики перехода заболевания в тяжелую форму. Ограничением исследования было отсутствие группы сравнения. Летальность пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 на фоне терапии ремдесивиром при сравнении с аналогичными показателями в 2020–2021 гг. была ниже. Досрочно прекратили прием препарата 7,2% пациентов по разным причинам, в том числе из-за развития НР. В проведенном исследовании основным клиническим проявлением нарушения функции печени при применении ремдесивира было повышение активности печеночных трансаминаз, однако частота нарушения функции печени была невысока, и повышение активности АЛТ только в двух случаях (0,9%) превышало 10 ВГН. Данные результаты позволяют рекомендовать ремдесивир пациентам как при легком, так и при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19, у которых наблюдается исходно умеренное повышение активности печеночных трансаминаз. Тем не менее следует тщательно мониторировать основные лабораторные показатели, отражающие состояние печени у всех пациентов, в терапии которых используется ремдесивир, в том числе у пациентов с легким течением COVID-19 и с исходно нормальными показателями активности печеночных трансаминаз.

Ремдесивир является одним из перспективных противовирусных препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19, однако необходимы дальнейшие исследования его эффективности и безопасности, в том числе сравнительные.

## Литература / References

1. Uraki R, Kiso, Iida S, Imai M, Takashita E, Kuroda M, et al. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2. *Nature*. 2022;607:119–27. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04856-1>
2. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1475–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933>
3. Pitts J, Li J, Perry JK, Du Pont V, Riola N, Rodriguez L, et al. Remdesivir and GS-441524 retain antiviral activity against Delta, Omicron, and other emergent SARS-CoV-2 variants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(6):e0022222. <https://doi.org/10.1128/aac.00222-22>
4. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*. 2022;198:105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>
5. Петров ВИ, Рязанова АЮ, Привальцева НС, Некрасов ДА. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):267–77. [Petrov VI, Ryzanova AY, Privaltseva NS, Nekrasov DA. Polypharmacy in management of in-patients with Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and*



- Pharmacology*. 2022;10(3):267–77 (In Russ.)] <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277>
6. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
  7. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
  8. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>
  9. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab875. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab875>
  10. Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, Harboe ZB, Helberg M, Holm C, et al. Improved survival among hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treated with remdesivir and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):2031–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab536>
  11. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7):E242–E251. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>
  12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mhata AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
  13. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
  14. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
  15. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, 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(11):1048–57. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
  16. Valenti L, Pelusi S, Bianco C, Ceriotti F, Berzuini A, Iogna Prat L, et al. Definition of healthy ranges for alanine aminotransferase levels: a 2021 update. *Hepatol Commun*. 2021;5(11):1824–32. <https://doi.org/10.1002/hep4.1794>
  17. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
  18. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int*. 2020;40(6):1321–6. <https://doi.org/10.1111/liv.14449>
  19. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561–6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
  20. Yadav DK, Singh A, Zhang Q, Bai X, Zhang W, Yadav RK, et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(4):807–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>
  21. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>

**Вклад авторов.** В.И. Петров — дизайн исследования, редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.Ю. Рязанова — сбор и анализ информации медицинских карт, обработка данных, анализ данных литературы, написание текста рукописи; Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов — сбор и анализ информации медицинских карт.

**Authors' contributions.** Vladimir I. Petrov—elaboration of the study design, editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication; Anastasia Yu. Ryazanova—collection and analysis of medical records, processing of the data obtained, analysis of literature data, writing of the text of the manuscript; Natalia S. Privaltseva, Dmitriy A. Nekrasov—collection and analysis of medical records.

**Соответствие принципам этики.** Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Ethics approval.** The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

---

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Петров Владимир Иванович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>  
[brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru)

**Рязанова Анастасия Юрьевна**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>  
[nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

**Привальцева Наталья Сергеевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>  
[nata5847@yandex.ru](mailto:nata5847@yandex.ru)

**Некрасов Дмитрий Александрович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>  
[dmitiynekrasov@mail.ru](mailto:dmitiynekrasov@mail.ru)

**Vladimir I. Petrov**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>  
[brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru)

**Anastasia Yu. Ryazanova**, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>  
[nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru)

**Natalia S. Privaltseva.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>  
[nata5847@yandex.ru](mailto:nata5847@yandex.ru)

**Dmitry A. Nekrasov.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-011X>  
[dmitiynekrasov@mail.ru](mailto:dmitiynekrasov@mail.ru)

*Статья поступила 12.08.2022*

*После доработки 08.11.2022*

*Принята к печати 06.12.2022*

*Article was received 12 August 2022*

*Revised 8 November 2022*

*Accepted for publication 6 December 2022*