



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.1.020>



Яковенко О.К.^{1,3}, Дзюблик А.Я.², Дзюблик Я.А.², Ханин А.Г.³ ✉

¹ Волынская областная клиническая больница Волынского облсовета, Луцк, Украина

² Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины, Киев, Украина

³ Волынский национальный университет имени Леси Украинки, Луцк, Украина

Клиническая эффективность ремдесивира в лечении госпитализированных пациентов с тяжелым COVID-19 в Волынской области Украины

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 21.01.2022

Принята: 18.03.2022

Контакты: haninalex@vnu.edu.ua

Резюме

По данным ретроспективного когортного исследования взрослых пациентов (≥ 18 лет) с тяжелым COVID-19, поступивших в инфекционное отделение № 2 КП «Волынская областная клиническая больница» (КП «ВОКБ») с декабря 2020 г. по май 2021 г., был проведен статистический анализ группы пациентов, получивших ремдесивир ($n=98$), и контрольной группы пациентов, не получавших ремдесивир ($n=190$), которая была модифицирована с целью получения возрастного распределения, аналогичного основной группе. Было выяснено, что 98 пациентов ($n=98$) с тяжелым COVID-19, получивших ремдесивир в курсовой дозе 600 мг, в 91,8% случаев ($n=90$) выздоровели, средний возраст выздоровевших составил $56,8 \pm 2,56$ года. В среднем начало внутривенного введения ремдесивира при поступлении в инфекционный стационар происходило на 9-й день заболевания и на 2-й день с момента госпитализации. В 8,2% случаев ($n=8$) ремдесивир не помог пациентам, которые скончались вследствие тяжелого COVID-19, средний возраст умерших составил $68,5 \pm 5,83$ года. В ходе исследования было выявлено, что применение ремдесивира в среднем с 9-го дня заболевания в курсовой дозе 600 мг дополнительно значимо не повлияло на показатель восстановления сатурации у пациентов с тяжелым COVID-19 на момент выписки из стационара и в качестве аддитивного препарата дополнительно не повлияло на снижение С-реактивного белка в комбинации с использованием дексаметазона, а также не повлияло на применение и/или уменьшение использования антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелым COVID-19. Применение ремдесивира статистически значимо не повлияло на уменьшение количества суток пребывания в стационаре, однако значимо повлияло на время нормализации температуры тела, и в среднем это уменьшение составило $1,7 \pm 0,6$ суток у пациентов с тяжелым COVID-19 по сравнению с контрольной группой пациентов, которые не получали данный противовирусный препарат. Было выявлено, что ремдесивир в курсовой дозе 600 мг не влияет негативно на уровень креатинина и не приводит к нарушению функции почек у пациентов с тяжелым COVID-19. Несмотря на то что ремдесивир позволил достичь положительных результатов лечения в 91,8% случаев в основной группе, было

показано, что применение данного препарата на второй неделе заболевания не позволило достигнуть статистически достоверного снижения уровня смертности в возрастной группе пациентов от 56 до 79 лет с тяжелым течением COVID-19 (уровень значимости $p > 0,05$), что, в свою очередь, позволяет сделать вывод о необходимости назначения ремдесивира до возникновения тяжелого COVID-19 с развитием гипервоспалительного состояния.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, тяжелый COVID-19, ремдесивир, клиническая эффективность ремдесивира

Yakovenko O.^{1,3}, Dzublik A.², Dzublik Ya.², Khanin A.³ ✉

¹ Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine

² National Institute of Phthisiology and Pulmonology Named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Clinical Effectiveness of Remdesivir in the Treatment of Hospitalized Patients with Severe COVID-19 of Volyn Region of Ukraine

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 21.01.2022

Accepted: 18.03.2022

Contacts: haninalex@vnu.edu.ua

Abstract

According to the data of a retrospective cohort study in adult patients (≥ 18 years old) with severe COVID-19, who were admitted to the infectious diseases department No. 2 of the Volyn Regional Clinical Hospital from December 2020 to May 2021. The statistical analysis included a group of patients who received remdesivir ($n=98$) and a control group of patients who did not receive remdesivir ($n=190$), which was modified. It was found that 98 patients ($n=98$) with severe COVID-19 who received remdesivir at a course dose of 600 mg in 91.8% of cases ($n=90$) recovered, the average age of those who recovered was 56.8 ± 2.56 years. On average, the beginning of the infusion of remdesivir upon admission to the infectious diseases hospital occurred on the 9th day from the first day of the disease. In 8.2% ($n=8$), remdesivir did not help patients with severe COVID-19 who died in intensive care, the average age of the deceased was 68.5 ± 5.83 years. During the study, it was found that the use of remdesivir on average from the 9th day of illness at a course dose of 600 mg did not additionally affect the rate of restoration of saturation in patients with severe COVID-19 at the time of discharge from the hospital, and as an additive drug did not additionally affect on the reduction of CRP in the complex therapy with dexamethasone of severe COVID-19, and also did not affect the use and/or reduction of the use of antibacterial drugs in patients with severe COVID-19. The use of remdesivir did not significantly affect the decrease in the number of days of hospitalization, however,

it significantly influenced the time of normalization of body temperature and, on average, this decrease was 1.7 ± 0.6 days in patients with severe COVID-19 compared with the control group who did not receive antiviral drug. It was found that remdesivir in a course dose of 600 mg does not negatively affect creatinine levels and does not lead to renal dysfunction in patients with severe COVID-19. Despite the fact that 91.8% of patients who received remdesivir recovered, there was no statistically significant reduction in mortality ($p > 0.05$) in the age group of patients aged 56 to 79 years with severe COVID-19 when using redmesivir in the second week of illness (median onset of antiviral therapy is 9 days), therefore, remdesivir must be administered prior to the onset of severe COVID-19 with a hyperinflammatory condition.

Keywords: coronavirus disease, severe COVID-19, remdesivir, clinical efficacy of remdesivir

■ ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила вспышку нового заболевания под названием «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19), вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, глобальной пандемией [5]. На сегодняшний день клинический опыт указывает на то, что COVID-19 является очень гетерогенным заболеванием, начиная от бессимптомной или легкой степени тяжести до тяжелого или критического течения болезни [16]. Начальная фаза интенсивной репликации вируса SARS-CoV-2 приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности на 8–9-й день при тяжелом течении инфекции, вызванной воспалительной реакцией организма [13]. Основные направления лечения пациентов с COVID-19 делятся на противовирусную терапию, предупреждение возникновения и борьбу с «цитокиновым штормом» и тромбозами [6]. Поскольку репликация SARS-CoV-2 является фактором развития разнообразных, в том числе тяжелых, клинических проявлений COVID-19, в мире активно исследуют эффективность и безопасность противовирусных средств. Учитывая, что репликация вируса может быть особенно активной в начале COVID-19, противовирусная терапия может иметь наибольшее влияние до того, как болезнь перейдет в гипертрофическое состояние, которое может вызывать поздние, более тяжелые, стадии заболевания, в том числе критическое течение COVID-19. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментами США (Food and Drug Administration, FDA) 1 мая 2020 г. был одобрен первый противовирусный препарат для лечения COVID-19 из класса нуклеотидных аналогов – ремдесивир (РД) – с разрешением на экстренное использование (Emergency use authorization, EUA) [3]. РД является нуклеотидным аналогом аденозина для внутривенного введения, который связывается с вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой и ингибирует репликацию вируса путем преждевременного прекращения транскрипции РНК. РД показал активность *in vitro* против вируса SARS-CoV-2 [14]. Кроме того, в РД обнаружена ингибирующая активность против коронавируса человека OC43 (HCoV-OC43) в клетках HCT-8 и MRC-5, а также установлено, что он снижает выработку интерлейкина-6 (ИЛ-6), индуцированного HCoV-OC43, в клетках MRC-5 фибробластов легких человека [7]. В одном из первых клинических исследований

было установлено, что в группе госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших РД, среднее время восстановления составляло 10 дней, а у тех, кто получал плацебо, – 15 дней. Кроме того, с учетом оценки Каплана – Мейера, смертность на 15-й день исследования составила 6,7% при применении РД и 11,9% при использовании плацебо, а на 29-й день – 11,4% и 15,2% соответственно [9]. Однако кроме клинической эффективности описан ряд нежелательных явлений, ассоциированных с РД, таких как желудочно-кишечные расстройства, повышение уровня трансаминаз, увеличение протромбинового времени без изменения международного нормализованного соотношения (МНС) и реакции гиперчувствительности, а у пациентов с почечной недостаточностью применение РД приводит к накоплению сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина натрия (SBECD), входящего в состав РД. Препарат также может оказать токсическое действие на печень и почки, что ограничивает применение его у пациентов с клубочковой фильтрацией <30 мл/мин [2, 12]. Несмотря на наличие описанных нежелательных явлений со стороны почек, в двух обсервационных исследованиях, оценивавших применение РД у госпитализированных пациентов с COVID-19, не сообщалось о существенных отличиях в частоте побочных эффектов или остром поражении почек между пациентами с расчетным клиренсом креатинина (CrCl) 30 мл/мин и CrCl приблизительно ≥ 30 мл/мин [1, 11]. По результатам Кокрановского обзора на основе 5 проанализированных исследований нет убедительных данных о том, увеличивает или уменьшает РД частоту побочных явлений любой степени, а также, по данным авторов, ни в одном из проанализированных исследований не сообщается о качестве жизни [10]. Однако в одном открытом простом испытании 3-й фазы (n=397) у госпитализированных пациентов с тяжелой формой заболевания COVID-19, которые не нуждались в инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), было показано улучшение клинического состояния с 5-дневной схемой РД по сравнению с 10-дневной схемой на 14-й день (коэффициент шансов 0,75) [8]. Также, несмотря на выводы авторов Кокрановского обзора, РД, вероятно, мало влияет или вообще не влияет на смертность от всех причин в течение 28 дней у взрослых, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2 [10]; по данным других трех ретроспективных реальных исследований, которые были представлены на Всемирном форуме по микробам 2021 г., было показано, что госпитализированные пациенты, получавшие РД, имели значительно меньший риск смертности по сравнению с соответствующими группами контроля. Исследования включали 98 654 пациента. Пациенты, получавшие РД, имели на 23% более низкий риск смертности по сравнению с контролем независимо от исходной потребности в кислороде. Пациенты, получавшие РД, имели значительно меньший риск смертности на 14-й день ($P < 0,0001$) и 28-й день ($P = 0,003$) по сравнению с теми, кому не давали РД. Независимо от исходной потребности в кислороде, лечение РД приводило к снижению риска смертности на 28-й день на 54% по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$) [4]. В исследовании «SOLIDARITY» также наблюдалась тенденция к снижению смертности при применении РД среди пациентов, у которых на начальном этапе была низкая или большая потребность в кислороде, но не среди нуждающихся в ИВЛ на начальном уровне [15].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить терапевтическую эффективность РД в отношении течения и прогноза тяжелого COVID-19 у госпитализированных пациентов во время комплексного лечения согласно Национальному протоколу Министерства здравоохранения (МЗ) Украины.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование взрослых пациентов (≥ 18 лет) с тяжелым течением COVID-19, поступивших в инфекционное отделение № 2 КП «Волынская областная клиническая больница» (КП «ВОКБ») с декабря 2020 г. по май 2021 г. Все пациенты имели лабораторное подтверждение диагноза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Во всех случаях определяли демографические показатели и объективный статус пациента. При поступлении проводились измерение температуры тела, пульсоксиметрия, электрокардиография, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) или рентгенография органов грудной клетки (РОГК) и лабораторная диагностика согласно Национальному протоколу МЗ Украины. Все пациенты из основной группы получали кислородную терапию через носовую канюлю и/или нереверсивную маску, противовирусный препарат ремдесивир 600 мг/курс для внутривенного введения, дексаметазон в стартовой дозе 16 мг/сутки для внутримышечного введения с постепенным снижением дозы до полной отмены, эноксапарин 0,4–0,8/сутки, нестероидный противовоспалительный препарат парацетамол 500 мг или ибупрофен 200 мг (НПВП) при повышении температуры тела более 38 °C. Все пациенты из контрольной группы не получали противовирусную терапию РД, однако получали кислородную терапию через носовую канюлю и/или нереверсивную маску, дексаметазон в стартовой дозе 16 мг/сутки для внутримышечного введения с постепенным снижением дозы, эноксапарин 0,4–0,8/сутки, НПВП при повышении температуры тела более 38 °C. Часть пациентов из обеих групп получали инфузионную терапию сбалансированными изотоническими, электролитными растворами и пероральную регидратационную терапию под контролем гидробаланса, сбалансированное энтеральное питание, уход и ограничение чрезмерной физической активности с прональной позицией в постели, симптоматическую терапию. Часть пациентов из обеих групп получали антибактериальную терапию (1–3 препарата из разных групп) во время амбулаторного и стационарного лечения в течение всего периода заболевания. В ходе исследования были изучены и проанализированы демографические показатели, клиническое состояние и температура тела при поступлении с оценкой динамики нормализации температуры тела на фоне лечения РД и без него, сатурация при поступлении с динамикой на фоне лечения РД и без него, лабораторный показатель С-реактивного протеина (СРП) и креатинина с динамикой на фоне лечения РД и без РД для оценки нефротоксичности и аддитивного действия последнего, проведена оценка длительности заболевания и пребывания в стационаре до момента выписки или смерти на фоне стандартной терапии с РД и без РД, оценка влияния применения РД на количество полученных антибиотиков. Конечной точкой было клиническое улучшение с оценкой нормализации показателя сатурации крови на момент выписки, время нормализации температуры на фоне РД и без РД, оценка лабораторного показателя СРП и креатинина после применения РД, выписки из стационара или перевод в реанимацию (РПИТ) с констатацией биологической смерти, влияние РД на показатель выздоровления (смертности) в зависимости

от возраста. В исследование вошла группа пациентов, получивших РД ($n=98$), и контрольная группа пациентов, не получавших РД ($n=190$). Обе группы сравнивали с использованием следующих статистических методов: параметрических методов, включавших построение интервальной оценки (доверительного интервала) для средних значений показателей, подчиненных нормальному распределению, а также парного Т-теста для независимых выборок из нормально распределенных генеральных совокупностей и генеральных совокупностей, распределенных по биномиальному закону (сравнение вероятностей «успеха» в схемах Бернулли); непараметрических методов, таких как критерий U Манна – Уитни и медианный тест в случаях, когда гипотеза о нормальном распределении проверена по критерию Колмогорова – Смирнова была отвергнута. Проверка осуществлялась с использованием SPSS Statistics 26. Учитывая разное возрастное распределение пациентов в основной и контрольной группах, что, в свою очередь, могло привести к искажению полученных результатов относительно влияния РД на эффективность лечения тяжелого течения COVID-19, контрольная группа (в части тех пациентов, которые выздоровели) была модифицирована без потери репрезентативности, но так, чтобы возрастное распределение в основной и контрольной группе было одинаковым (по критерию U Манна – Уитни). После модификации контрольная группа была составлена из 91 пациента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ретроспективного исследования, в основную группу вошли 98 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым проводили лечение РД в курсовой дозе 600 мг. В среднем введение РД начиналось на 9-й день от первых проявлений заболевания и на 2-й день с момента госпитализации. Среди получавших РД 91,8% ($n=90$) пациентов выздоровели, а 8,2% ($n=8$) – скончались в РПИТ. Средний возраст выздоровевших составил $56,8 \pm 2,6$ года (50% из них – мужчины, 50% – женщины), а умерших – $68,5 \pm 5,8$ года (37,5% – мужчины, 62,5% – женщины). Контрольную группу составили 190 человек с тяжелым течением COVID-19, получавших лечение без противовирусного препарата РД. Контрольная группа пациентов, которые выздоровели без РД ($n=151$), имела средний возраст 62,4 года (46% – женщины, 54% – мужчины); контрольная группа пациентов, которые также не получили РД и умерли ($n=39$), имела средний возраст $71,2 \pm 3,6$ года (с вероятностью 0,95) (48% – женщины, 52% – мужчины). Как уже отмечалось, основная группа исследуемых пациентов, т. е. получавших РД, состояла из 98 человек, из которых 90 выздоровели, а 8 не выздоровели, а контрольная группа пациентов, не получавших РД, состояла из 190 человек, из которых 151 человек выздоровел, а 39 – скончались. Однако возрастное распределение пациентов в основной и контрольной группах оказалось значимо различным согласно критерию U Манна – Уитни, поэтому в случаях, когда разное возрастное распределение в сравниваемых группах могло исказить полученные результаты относительно влияния РД на эффективность лечения тяжелого COVID-19, контрольная группа (в части выздоровевших пациентов) нами была модифицирована следующим путем: 1) в основной группе возрастной диапазон выздоровевших пациентов был разбит на 7 равных интервалов (по правилу Стерджеса) и построена гистограмма частотного распределения; 2) в контрольной группе возрастной диапазон выздоровевших пациентов был разбит на те же 7 интервалов и также построена гистограмма частотного распределения; 3) из контрольной группы случайным образом (с применением



Таблица 1

Ремдесивир (1-да)		Возраст	Сатурация при поступлении	Температура при поступлении	Сутки нормализации температуры	Сатурация при выписке	Количество суток в стационаре	Креатинин при поступлении	СРП при поступлении	Количество полученных антибиотиков	СРП при выписке
Не принимали ремдесивир	N	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91
	Параметры нормального распределения	58,760	91,750	37,937	3,620	95,490	14,360	89,847	73,858	15,480	29,772
	σ среднее квадратическое отклонение	11,773	5,705	0,620	2,480	3,216	5,466	37,200	60,707	23,853	39,250
	Наибольшие отклонения	0,091	0,188	0,185	0,180	0,200	0,175	0,195	0,165	0,283	0,311
	положительное	0,050	0,126	0,185	0,180	0,152	0,175	0,195	0,165	0,283	0,311
	отрицательное	-0,091	-0,188	-0,156	-0,146	-0,200	-0,108	-0,121	-0,118	-0,261	-0,232
Статистика критерия		0,091	0,188	0,185	0,180	0,200	0,175	0,195	0,165	0,337	0,283
Асимп. знач. (двусторонняя)		0,063	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Принимали ремдесивир	N	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
	Параметры нормального распределения	56,800	92,390	38,079	1,880	96,000	13,000	87,469	70,190	18,859	27,547
	σ среднее квадратическое отклонение	12,223	4,268	0,5674	1,549	2,583	5,923	21,033	56,428	22,709	26,782
	Наибольшие отклонения	0,083	0,123	0,200	0,291	0,178	0,200	0,087	0,173	0,248	0,222
	положительное	0,066	0,083	0,200	0,291	0,142	0,200	0,087	0,173	0,248	0,222
	отрицательное	-0,083	-0,123	-0,178	-0,286	-0,178	-0,111	-0,054	-0,122	-0,209	-0,161
Статистика критерия		0,083	0,123	0,200	0,291	0,178	0,200	0,087	0,173	0,252	0,248
Асимп. знач. (двусторонняя)		0,175	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,091	0,000	0,000	0,000

случайных равномерно распределенных чисел) из тех возрастных интервалов, у которых гистограммы существенно отличались, изымались пациенты до тех пор, пока визуально гистограммы на соответствующем интервале не совпадали. В результате в контрольной группе остался 91 выздоровевший пациент, причем возрастное распределение в контрольной группе совпало с возрастным распределением в основной (значимость критерия U Манна – Уитни превышала 0,05). Поскольку изъятие производилось случайным образом, то контрольная группа не потеряла при этом своей репрезентативности. Для определенности эту контрольную группу мы назвали модифицированной.

Нами были проанализированы данные о возрастном распределении, распределении длительности лечения и распределении некоторых лабораторных показателей среди пациентов с COVID-19, которые поступили в инфекционный стационар № 2 КП «ВОКБ» и выздоровели при применении РД (n=90) и без использования противовирусного препарата РД (n=91). Для того чтобы применить адекватные статистические процедуры проверки гипотез, на первом шаге с использованием SPSS Statistics 26 и критерия Колмогорова – Смирнова было проверено, какие показатели принадлежат генеральным совокупностям, имеющим нормальное распределение или не имеющим его (табл. 1). С учетом того, что гипотеза о нормальном распределении принимается, если значимость не превышает 0,05, был сделан вывод о том, что сатурация, температура тела на момент поступления, время нормализации температуры, количество суток пребывания в стационаре, СРП при поступлении и на момент выписки, а также количество применяемых во время лечения антибиотиков принадлежат генеральным совокупностям, имеющим нормальное распределение, а возраст пациентов и уровень креатинина при поступлении принадлежат генеральным совокупностям, не имеющим нормального распределения. Для показателей, распределенных по нормальному закону, было проверено равенство средних значений в принимающей РД и в контрольной группе с помощью Т-теста для независимых выборок (табл. 2, 3).

Таблица 2

	Ремдесивир (1-да)	N	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная средняя ошибка
Сатурация при поступлении	0	91	91,750	5,705	0,598
	1	90	92,390	4,268	0,450
Температура при поступлении	0	91	37,937	0,620	0,065
	1	90	38,079	0,567	0,059
Сутки нормализации температуры	0	91	3,620	2,480	0,260
	1	90	1,880	1,549	0,163
Сатурация при выписке	0	91	95,490	3,216	0,337
	1	90	96,000	2,583	0,272
Количество суток в стационаре	0	91	14,360	5,466	0,573
	1	90	13,000	5,923	0,624
СРП при поступлении	0	91	73,858	60,707	6,363
	1	90	70,190	56,428	5,948
СРП при выписке	0	91	15,480	23,853	2,501
	1	90	18,850	22,710	2,394
Количество полученных антибиотиков	0	91	0,680	0,575	0,060
	1	90	0,740	0,712	0,075



Таблица 3

		Критерий равности дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних						
		F	знач.	t	ст. св.	знач. двусторон- няя	средняя разница	среднеквад- ратическая погрешность разницы	95% дове- рительный интервал для разности	
									нижняя	верх- няя
Сатурация при поступлении	Равные дисперсии	2,852	0,093	-0,856	179,000	0,393	-0,642	0,750	-2,121	0,837
	Неравные дисперсии			-0,857	166,704	0,392	-0,642	0,748	-2,119	0,836
Температура при поступлении	Равные дисперсии	0,473	0,492	-1,601	179,000	0,111	-0,1415	0,088	-0,316	0,032
	Неравные дисперсии			-1,602	177,911	0,111	-0,1415	0,088	-0,3159	0,032
Сутки норма- лизации температуры	Равные дисперсии	24,846	0,000	5,646	179,000	0,000	1,738	0,308	1,130	2,345
	Неравные дисперсии			5,660	151,236	0,000	1,738	0,307	1,131	2,344
Сатурация при выписке	Равные дисперсии	4,804	0,030	-1,165	179,000	0,246	-0,505	0,434	-1,362	0,351
	Неравные дисперсии			-1,166	171,803	0,245	-0,505	0,433	-1,361	0,350
Количество суток в стационаре	Равные дисперсии	0,016	0,899	1,609	179,000	0,109	1,363	0,847	-0,309	3,034
	Неравные дисперсии			1,608	177,526	0,110	1,363	0,847	-0,310	3,035
СРП при поступлении	Равные дисперсии	0,737	0,392	0,421	179,000	0,674	3,669	8,714	-13,527	20,864
	Неравные дисперсии			0,421	178,317	0,674	3,669	8,710	-13,520	20,858
СРП при выписке	Равные дисперсии	0,073	0,787	-0,976	179,000	0,331	-3,379	3,463	-10,211	3,454
	Неравные дисперсии			-0,976	178,742	0,330	-3,379	3,462	-10,210	3,452
Количество полученных антибиоти- ков	Равные дисперсии	3,124	0,079	-0,657	179,000	0,512	-0,063	0,096	-0,253	0,127
	Неравные дисперсии			-0,656	170,637	0,513	-0,063	0,096	-0,253	0,127

На момент госпитализации показатель сатурации, температура тела и СРП в обеих группах значимо не отличались. На основе проверки расхождения возраста пациентов при поступлении в обеих группах с помощью непараметрических критериев для независимых выборок был сделан вывод о том, что в обеих группах распределения и, соответственно, медианы возраста пациентов (значимость 0,303 согласно критерию U Манна – Уитни) при поступлении не имеют статистически значимых отличий, при том что все входные параметры для обеих групп не имели статистически значимых различий, т. е. сравнение этих групп относительно влияния РД на

течение заболевания можно считать корректным. При анализе результатов Т-тестов выявлено, что на момент выписки из стационара с положительной динамикой в лечении средние значения показателей сатурации крови в основной и контрольной группах значимо не отличались между собой, что позволяет сделать вывод о том, что дополнительное применение РД не повлияло на показатель восстановления сатурации крови у пациентов с тяжелым COVID-19 на этапе выписки из стационара. Распределение количества применяемых антибиотиков в основной и контрольной группе также значимо не отличалось, что позволяет сделать вывод о том, что применение РД не влияет на применение и/или уменьшение использования антибактериальных препаратов при тяжелом течении COVID-19 ($p=0,748$ согласно критерию У Манна – Уитни). Кроме того, в основной группе пациентов, получавших РД, отмечено уменьшение количества суток пребывания в стационаре (рис. 1) и уменьшение времени до нормализации температуры (рис. 2) по сравнению с контрольной группой, однако измерить это расхождение одним числом удастся только для времени нормализации температуры, поскольку только для этого параметра медианный тест показывает статистически значимое уменьшение медианы времени до нормализации температуры при применении РД с 3-го до 1-го дня (медианный критерий для независимых выборок, $p=0,000$).

Время нормализации температуры с момента поступления значимо меньше для группы пациентов, которым вводился РД, и в среднем это уменьшение с вероятностью 0,95 составляло $1,7 \pm 0,6$ суток. При анализе описанного в литературе риска нефротоксичности РД нами также был проанализирован показатель креатинина в основной группе пациентов, которые получили РД и выздоровели ($n=90$). Проанализирован показатель креатинина до лечения (среднее значение 88,12 мкмоль/л) и после (среднее значение 76,82 мкмоль/л) применения данного препарата. Поскольку эти выборки являются парными (связанными), мы попытались найти разницу

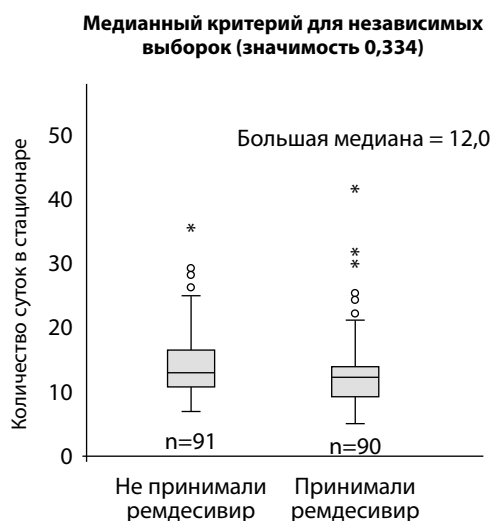


Рис. 1. Влияние ремдесивира на время пребывания в стационаре

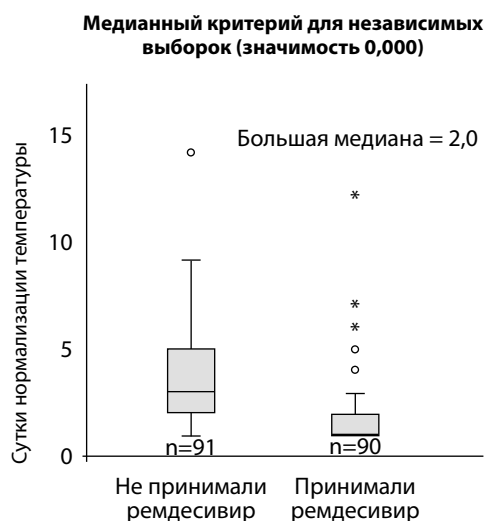


Рис. 2. Влияние ремдесивира на время нормализации температуры



соответствующих значений для каждого пациента, а именно от значения уровня креатинина после применения препарата вычли соответствующее значение, измеренное до его применения. С помощью программы SPSS Statistics 26 был получен результат, который позволяет сделать вывод о том, что результирующая выборка («Разность») принадлежит генеральной совокупности, распределенной по нормальному закону (значимость критерия Колмогорова – Смирнова 0,000) (табл. 4).

Проверка с помощью одновыборочного t-теста (сравнение значений разницы с нулем) показала, что уровень креатинина, несмотря на использование РД в курсовой дозе 600 мг, значительно уменьшился (уровень значимости t-теста 0,000) (табл. 5, 6). Причем с вероятностью 95% уменьшение уровня креатинина после применения препарата составляет $11,3 \pm 3,5$ единицы, что может свидетельствовать об отсутствии негативного воздействия на почки с отсутствием нефротоксичности в дозе 600 мг. При оценке влияния РД на вероятность выздоровления и показатель смертности были проанализированы данные тяжелого течения COVID-19 у пациентов, у которых применялся (основная группа) и не применялся (контрольная группа) противовирусный препарат РД. Объем группы, где вводился РД, составил 98 пациентов, среди которых 8 скончались, возраст умерших колебался от 56 до 79 лет. Объем контрольной группы, где РД не вводился, составил 190 пациентов, среди которых 39 человек скончались в возрасте от 48 до 94 лет. Нас заинтересовало, существует ли статистически значимое уменьшение смертности в случае применения РД. При сравнении уровня смертности среди пациентов в основной и контрольной группах мы вновь столкнулись с разным возрастным распределением, которое, очевидно, также могло

Таблица 4

N		90
Параметры нормального распределения ^{a, b}	среднее	-11,306
	σ среднее квадратическое отклонение	16,757
Наибольшие отклонения	абсолютное	0,183
	положительное	0,183
	отрицательное	-0,144
Статистика критерия		0,183
Асимп. знач. (двусторонняя)		0,000 ^c

Примечания: ^a проверяемое распределение является нормальным; ^b вычислено из данных; ^c коррекция значимости Лиллиефорса.

Таблица 5

	N	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная средняя ошибка	Стандартная средняя ошибка
Разница	90	-11,3064	16,7574	1,7664	0,598

Таблица 6

	Значение критерия = 0				
	t	ст. св.	знач. (двусторонний)	Средняя разность	95% доверительный интервал для разности
					нижняя верхняя
Разница	-6,401	89,00	0,000	-11,3064	-14,8162 -7,7967

повлиять на показатель смертности. В основной группе было только 8 умерших в возрасте от 56 до 79 лет, а в контрольной – 39 умерших в возрасте от 48 до 94 лет. То есть возрастной диапазон умерших в основной группе является существенно более узким и полностью входит в возрастной диапазон умерших в контрольной группе. Поскольку возраст умерших пациентов, получавших РД, колебался от 56 до 79 лет (средний возраст $68,5 \pm 5,83$ года), то для сравнения влияния РД на показатель смертности было решено всю основную и контрольную группу ограничить возрастным диапазоном от 56 до 79 лет. В этом случае возрастное распределение в контрольной группе совпало с возрастным распределением в основной группе (значимость критерия U Манна – Уитни превышала 0,05). В этих возрастных пределах объем основной группы составил 58 человек, из которых 8 умерли, а контрольной – 134 человека, из которых 16 умерли ($n=134$). Для того чтобы применить адекватные статистические процедуры проверки гипотез, мы проверили по критерию Колмогорова – Смирнова распределения основных ключевых показателей, которые были измерены при поступлении в стационар (сатурация, температура тела, креатинин и СРП) (табл. 7).

Учитывая, что гипотеза о нормальном распределении была принята со значимостью, не превышающей 0,05, все рассмотренные входные параметры принадлежали генеральным совокупностям, распределенным по нормальному закону. С помощью парного теста Т для независимых выборок были сравнены средние значения входных параметров в основной ($n=58$) и контрольной ($n=134$) группах (табл. 8, 9). Средние значения СРП и температуры тела при поступлении значимо не отличались в рассматриваемых группах, а сатурация и уровень креатинина при поступлении

Таблица 7

Ремдесивир (1-да)			Сатурация при поступлении	Температура при поступлении	Креатинин при поступлении	СРП при поступлении
Не принимали ремдесивир	N		134	134	134	134
	Параметры нормального распределения	среднее	89,390	37,817	101,942	90,004
		σ среднее квадратическое отклонение	7,654	0,678	62,815	77,363
	Наибольшие отклонения	абсолютное	0,181	0,140	0,241	0,135
		положительное	0,123	0,140	0,241	0,135
		отрицательное	-0,181	-0,106	-0,170	-0,123
	Статистика критерия		0,181	0,140	0,241	0,135
	Асимп. знач. (двусторонняя)		0,000	0,000	0,000	0,000
Принимали ремдесивир	N		58	58	58	58
	Параметры нормального распределения	среднее	92,500	37,971	88,072	86,346
		σ среднее квадратическое отклонение	4,268	0,685	25,570	67,859
	Наибольшие отклонения	абсолютное	0,139	0,258	0,119	0,165
		положительное	0,099	0,190	0,119	0,165
		отрицательное	-0,139	-0,258	-0,095	-0,111
	Статистика критерия		0,139	0,258	0,119	0,165
	Асимп. знач. (двусторонняя)		0,007	0,000	0,039	0,000



Таблица 8

	Ремдесивир (1-да)	N	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
Сатурация при по- ступлении (%)	0	134	89,39	7,654	0,661
	1	58	92,50	4,268	0,560
Температура при поступлении	0	134	37,817	0,678	0,059
	1	58	37,971	0,685	0,090
Креатинин при поступлении (мкмоль/л)	0	134	101,942	62,815	5,426
	1	58	88,072	25,570	3,358
СРП при поступлении (мг/л)	0	134	90,004	77,363	6,684
	1	58	86,347	67,859	8,910

Таблица 9

		Критерий равенства дис- персий Ливиня		t-критерий для равенства средних						
		F	знач.	t	ст. св.	знач. двусторонняя	средняя раз- ность	среднеква- дратическая погрешность разницы	95% доверитель- ный интервал для разности	
									нижняя	верхняя
Сатурация при посту- плении	Равные дисперсии	13,105	0,000	-2,904	190,000	0,004	-3,112	1,072	-5,226	-0,998
	Неравные дисперсии			-3,590	178,168	0,000	-3,112	0,867	-4,822	-1,401
Температу- ра при по- ступлении	Равные дисперсии	2,971	0,086	-1,436	190,000	0,153	-0,154	0,107	-0,364	0,057
	Неравные дисперсии			-1,430	107,319	0,156	-0,154	0,107	-0,366	0,059
Креатинин при посту- плении	Равные дисперсии	5,070	0,025	1,622	190,000	0,106	13,869	8,549	-2,993	30,731
	Неравные дисперсии			2,174	189,516	0,031	13,869	6,381	1,282	26,457
СРП при поступле- нии	Равные дисперсии	0,149	0,700	0,312	190,000	0,756	3,657	11,731	-19,483	26,798
	Неравные дисперсии			0,328	122,551	0,743	3,657	11,138	-18,390	25,705

имели статистически значимые различия. Однако показатели сатурации и креати-
нина в среднем были хуже в контрольной группе, чем в группе, в которой вводился
РД, то есть в случае эффективности РД для уменьшения доли летальных случаев это
должно было проявиться в наших выборках более выражено. Однако гипотеза о
том, что доля умерших в возрастной категории 56–79 лет в группе, которой вводил-
ся РД, меньше, чем в контрольной группе, при проверке на уровне значимости 0,05
с помощью Т-теста для сравнения двух независимых биномиальных распределений
была отклонена, поскольку наблюдаемое значение Т-статистики составляет 0,35, а
5%-ное критическое значение распределения Стьюдента с $58 + 134 - 2 = 190$ степе-
нями свободы равно 1,65. Это нам позволяет сделать вывод о том, что статистически

значимого уменьшения уровня смертности в возрастной группе от 56 до 79 лет при применении РД на второй неделе тяжелого COVID-19 не наблюдается.

■ ВЫВОДЫ

Применение РД в курсовой дозе 600 мг статистически значимо влияет на время нормализации температуры тела, и в среднем это уменьшение с вероятностью 0,95 составляет $1,7 \pm 0,6$ суток по сравнению с контрольной группой пациентов, которые не получали РД. Применение РД в курсовой дозе 600 мг не влияет отрицательно на уровень креатинина сыворотки крови и не приводит к нарушению почечной функции у пациентов с тяжелым COVID-19. Применение РД в курсовой дозе 600 мг у пациентов с тяжелым COVID-19 дополнительно не влияет на показатель восстановления сатурации на момент выписки из стационара, дополнительно не влияет на снижение СРП в комплексной терапии с дексаметазоном, а также не влияет на показатель применения и/или уменьшения использования антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелым COVID-19. Применение РД в курсовой дозе 600 мг на второй неделе заболевания COVID-19 статистически значимо не влияет на уменьшение количества суток пребывания в стационаре и не приводит к статистически значимому снижению уровня смертности в возрастной группе пациентов от 56 до 79 лет, что позволяет сделать вывод о необходимости назначения РД еще до возникновения тяжелого COVID-19 с гипервоспалительным состоянием.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ackley T.W., McManus D., Topal J.E., Cicali B., Shah S. A valid warning or clinical lore: an evaluation of safety outcomes of remdesivir in patients with impaired renal function from a multicenter matched cohort. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(2). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33229428>
2. Adamsick M.L., Gandhi R.G., Bidell M.R. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1384–1386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513665>
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.* National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
4. Cennimo D.J. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment & Management.* Medscape. Updated: Sep 28, 2021.
5. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157–160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
6. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Review. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):45–57. doi:10.1007/s12185-020-03029-y
7. Hsu H.-Yu. Synergistic Inhibition of SARS-CoV-2 by Remdesivir/Cyclosporine. *Frontiers in Pharmacology.* Published: 13 August 2021. doi:10.3389/fphar.2021.706901
8. Goldman J.D. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1827–1837. doi:10.1056/NEJMoa2015301
9. Beigel J.H., Tomashek K.M. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. November 5, 2020. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
10. Ansems K. *Remdésivir dans le traitement de la COVID-19.* Version published: 05 August 2021. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>
11. Pettit N.N., Pisano J., Nguyen C.T. Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: a theoretical concern or real risk? *Clin Infect Dis.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33315065>
12. *Remdesivir (Veklury). Food and Drug Administration.* 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf (accessed 25 October 2020).
13. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–74.
14. Wang M., Cao R., Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>
15. WHO Solidarity trial consortium. *Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO Solidarity trial results.* medRxiv 2020; published online October 15. Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
16. Chen Y. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021 Jan;65:101205. doi:10.1016/j.arr.2020.101205