



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19

Чухляев П.В.<sup>1</sup>, Жанибеков Ж.Ж.<sup>2</sup>, Хавкина Д.А.<sup>1</sup>, М.Д. Ахмедова<sup>3</sup>, Руженцова Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, клинический отдел, Москва, РФ

<sup>2</sup>Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, Нукус, РУз

<sup>3</sup>Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, РУз

### ✓ Резюме

*В статье представлены данные пострегистрационного наблюдательного исследования по оценке результатов применения ремдесивира и фавипиравира в инфекционном стационаре.*

*Цель – оценить эффективность и безопасность применения препаратов ремдесивир и фавипиравир у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.*

*Материалы и методы. В исследование включено 150 пациентов в возрасте от 18 до 98 лет, госпитализированных с COVID-19, подтвержденным методом ПЦР и осложнённым пневмонией. Из них 60 пациентов получали ремдесивир, а 90 - фавипиравир.*

*Результаты. В группе, получавшей ремдесивир, средний период до достижения удовлетворительного состояния и выписки из стационара был достоверно меньше, чем при применении фавипиравира. При применении ремдесивира реже отмечается необходимость замены терапии, не было отмечено случаев его отмены в связи с плохой переносимостью.*

*Вывод. Ремдесивир является более эффективным и безопасным препаратом для лечения COVID-19 у пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, чем фавипиравир.*

*Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вирусная пневмония, коронавирусная инфекция, ремдесивир, фавипиравир*

## EFFICACY AND SAFETY OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19

Chukhliaev P.V.<sup>1</sup>, Janibekov J.J.<sup>2</sup>, Khavkina D.A.<sup>1</sup>, Akhmedova M.D.<sup>3</sup>, Ruzhentsova T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Republican Children's Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

<sup>3</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

### ✓ Resume

*The article presents the data of a post-registration observational study to evaluate the results of the use of remdesivir and favipiravir in an infectious hospital.*

*The aim is to evaluate the efficacy and safety of the use of the drugs remdesivir and favipiravir in hospitalized patients with pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus.*

*Materials and methods. The study included 150 patients aged 18 to 98 years hospitalized with COVID-19, confirmed by PCR and complicated by pneumonia. 60 patients received remdesivir, and 90 - favipiravir of these.*

*Results. The average period before reaching a satisfactory condition and discharge from the hospital was significantly less in the group receiving remdesivir than when using favipiravir. There is less need to replace therapy, there have been no cases of its cancellation due to poor tolerability when using remdesivir.*

*Conclusion. Remdesivir is a more effective and safer drug for the treatment of COVID-19 in patients with pneumonia.*

*Keywords: coronavirus infection, COVID-19, favipiravir, remdesivir, SARS-CoV-2, viral pneumonia.*

## COVID-19 BILAN STATIONAR DAVOLASHGA YOTQAZILGAN BEMORLARDA VIRUSGA QARSHI TERAPIYA SAMARADORLIGI VA XAVFSIZLIGI

Chuxlyayev P.V.<sup>1</sup>, Janibekov J.J.<sup>2</sup>, Xavkina D.A.<sup>1</sup>, Axmedova M.D.<sup>3</sup>, Ruzhentsova T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal byudjet fan muassasasi "G.N. nomidagi Moskva epidemiologiya va mikrobiologiya ilmiy-tadqiqot instituti. Gabrichevskiy nomidagi Iste'molchilar huquqlarini himoya qilish va inson farovonligini nazorat qilish federal xizmati, Klinik bo'limi, Moskva, Rossiya Federatsiyasi

<sup>2</sup>Respublika bolalar yuqumli kasalliklar shifoxonasi, Qoraqalpog'iston Respublikasi, Nukus, O'zbekiston,

<sup>3</sup>Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

### ✓ Rezyume

*Maqolada remdesivir va favipiravirni yuqumli kasalliklar shifoxonasida qo'llash natijalarini baholash uchun ro'yxatdan o'tgandan keyingi kuzatuv tadqiqoti ma'lumotlari keltirilgan..*

*Maqsad – SARS-CoV-2 pnevmoniyasi bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda remdesivir va favipiravirni qo'llash samaradorligi va xavfsizligini baholash.*

*Materiallar va usullar. Tadqiqotga PCR bilan tasdiqlangan va pnevmoniya bilan asoratlangan COVID-19 bilan kasalxonaga yotqizilgan 18 yoshdan 98 yoshgacha bo'lgan 150 nafar bemor ishtirok etdi. Ulardan 60 nafar bemorga remdesivir, 90 nafariga esa favipiravir berildi..*

*Natijalar. Remdesivir bilan davolangan guruhda qoniqarli holatga erishish va kasalxonadan chiqishning o'rtacha davri favipiravirga qaraganda ancha kam edi. Remdesivirni qo'llash bilan terapiyani o'zgartirish zarurati kamroq qayd etiladi, bardoshlilik pastligi sababli uni bekor qilish hollari kuzatilmagan..*

*Xulosa. Remdesivir SARS-CoV-2 pnevmoniyasi bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda COVID-19 ni davolashda favipiravirga qaraganda samaraliroq va xavfsizroq.*

*Kalit so'zlar: COVID-19, SARS-CoV-2, virusli pnevmoniya, koronavirus infeksiyasi, remdesivir, favipiravir.*

### Актуальность

COVID-19 - острое вирусное заболевание с преимущественным поражением дыхательных путей, вызываемое РНК-геномным вирусом SARS-CoV-2. Основным источником инфекции является больной человек, имеющий характерную респираторную симптоматику. В исследованиях было показано, что вирус может передаваться от больного и в продромальном, и в инкубационном периодах, когда нет характерных клинических симптомов, что существенно снижает результативность проводимых противоэпидемических мероприятий. Уже по первым оценкам эпидемии в 2020 году была отмечена высокая восприимчивость к возбудителю во всех группах населения и выраженная склонность к тяжелому течению, что побудило к активному поиску средств терапии [1-6].

Очевидно, что при любом инфекционном процессе ранняя элиминация возбудителя предотвращает прогрессирование заболевания и предупреждает развитие осложнений. Исследования, проведенные в начале пандемии, показали, что основным подходом к лечению COVID-19 должно быть упреждающее назначение на ранних этапах эффективной терапевтической схемы, препятствующей развитию жизни угрожающих состояний, таких как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), цитокиновый шторм, сепсис [1, 2, 5, 7, 8]. В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся favipiravir, remdesivir, интерферон-альфа интраназально в комбинации с умифеновиром, молнупиравир, а также противовирусные моноклональные антитела. Эти средства в настоящее время включены в список этиотропных препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19 в Российской Федерации согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1]. Согласно действующим протоколам, в Республике Узбекистан для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией применяются favipiravir и remdesivir. Во многих странах необходимость применения этиотропной терапии по-прежнему обсуждается.

Первым лекарственным средством, прошедшим все стадии клинических исследований с участием пациентов, больных COVID-19, был favipiravir. Это противовирусный препарат,

селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Оригинальный препарат фавипиравира Авиган был разработан японской компанией Тоуама Chemical / Fuji Film в 1998 году. По результатам проведенных исследований, клиническое улучшение у пациентов с COVID-19, согласно шкале ВОЗ (а именно, выздоровление или наличие симптомов, не ограничивающих привычные нагрузки), при приеме фавипиравира достигалось достоверно быстрее (в среднем, через 6,0 дней), чем при применении умифеновира в сочетании с интраназальным интерфероном альфа-2b или гидроксихлорохина (в среднем, за 10 дней) [9, 10]. Частота клинического улучшения на 7-й день в группе фавипиравира была в 1,5 раза выше по сравнению с контрольной группой: 52,7% против 35,8% ( $p = 0,020$ ). В ходе пострегистрационных наблюдательных исследований были выявлены причины отсутствия в некоторых случаях положительного результата от применения этого препарата, заключающиеся в нарушении рекомендаций по дозировкам и схемам его приема [11]. По результатам проведенных исследований, гидроксихлорохин был исключен из рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 [1]. Умифеновир в сочетании с интраназальным интерфероном по сравнению с фавипиравиром был достоверно менее эффективен, в настоящее время в Российской Федерации рекомендован для лечения легких форм новой коронавирусной инфекции и ОРВИ [1, 9, 10].

Необходимость наличия активного противовирусного препарата для терапии в случаях индивидуальной непереносимости или невозможности перорального приема привело к быстрому появлению в клинической практике средства для инфузионного введения – ремдесивира.

Ремдесивир представляет собой нуклеозидный аналог и является пролекарством. При попадании в клетку он метаболизируется до активного трифосфата, который, связывается с РНК-полимеразой вируса, включается в растущую цепь вирусной РНК и приводит к ее обрыву, таким образом останавливая репликацию. Ремдесивир обладает противовирусной активностью в отношении различных семейств патогенных вирусов: филовирусов (например, Эбола, Марбург), коронавирусов (например, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), парамиксовирусов (например, респираторно-синцитиальный вирус, Нипах вирус, вирус Хендра). В серии научных работ было показано, что ремдесивир связывается с одним из консервативных доменов РНК-зависимой РНК-полимеразы коронавирусов, что дает возможность его применения не только в отношении человеческих, но и против широкого спектра различных зоонозных коронавирусов [12, 13]. Эффективность и безопасность ремдесивира была изучена в ряде клинических исследований [14-17]. Анализ результатов показывает, что на эффективность терапии может влиять особенности циркулирующего варианта коронавируса, симптоматики коронавирусной инфекции, тяжесть течения, срок назначения от начала заболевания, сопутствующая терапия, возрастные и этнические особенности оцениваемой популяции, что требует проведения новых исследований.

**Цель** – оценить эффективность и безопасность применения препаратов ремдесивир и фавипиравир у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

### Материал и методы

В наблюдательное пострегистрационное исследование было включено 150 пациентов в возрасте от 18 до 98 лет, госпитализированных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, была подтверждена методом ПЦР. Пневмонию диагностировали на основании жалоб, данных аускультации, результатов рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки.

Пациентов в крайне тяжелом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом, шоком, полиорганной недостаточностью, при тяжелых формах с показаниями для проведения инвазивной ИВЛ (при сатурации кислородом  $SpO_2 < 92\%$  на неинвазивной ИВЛ) в исследование не включали.

К критериям невключения также относили беременность или кормление грудью, наркотическую зависимость.

Все пациенты получали антисептики местного действия, против свертывающие препараты парентерально (гепарин или эноксапарин), по показаниям – противовоспалительную, антибактериальную и метаболическую терапию. Из этиотропных противовирусных средств 60 пациентов получали ремдесивир (основная группа), а 90 – фавипиравир (группа сравнения).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, срокам от начала заболевания до назначения этиотропной терапии.

Средний возраст пациентов в основной группе составил 60,2 ( $\pm 12,3$ ) года, в группе сравнения – 59,4 ( $\pm 12,9$ ) лет. Сопутствующие заболевания наблюдались у подавляющего большинства в обеих группах: у 75% пациентов, получавших ремдесивир, и у 71% пациентов, принимавших фавипиравир. Наиболее часто отмечали гипертоническую болезнь и ИБС.

Средняя продолжительность заболевания от момента появления первых симптомов составила  $8,9 \pm 3,7$  дня.

Оценивали время от начала противовирусной терапии до достижения удовлетворительного состояния пациента и выписки из стационара, частоту случаев необходимости замены терапии, количество выздоровевших пациентов на 5-7 и 14 день, динамику уровня С-реактивного белка и числа лейкоцитов на 4-7 день лечения. Дополнительно анализировали уровни трансаминаз (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), а также креатинина.

Статистическая обработка данных производилась с помощью языка программирования R. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения. Для оценки первичной конечной точки – времени до достижения удовлетворительного состояния и возможности выписки пациента из стационара рассчитывали разницу медиан (Me) и средних арифметических (M) времени с учётом стандартного отклонения (CO, SD) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ результатов проведен с помощью лог-рангового критерия, метода Каплана-Мейера. Для анализа частотных показателей использовался расчет отношения рисков - Hazard Ratio (HR) с доверительными интервалами и использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Обработка категориальных данных также проводилась с использованием таблиц частот, точного теста Фишера, критерия  $\chi^2$  Пирсона. Категориальные данные описаны с использованием процентов или долей. Сравнение клинико-лабораторных показателей проведено с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни (непараметрический критерий для двух независимых выборок), T-критерия Вилкоксона (непараметрический критерий для двух зависимых выборок). Выбор критерия (параметрический или непараметрический) осуществлялся после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка.

### Результат и обсуждение

В группе, получавшей ремдесивир, средний период до достижения удовлетворительного состояния и выписки из стационара был достоверно меньше ( $4,3 \pm 2,1$  суток), чем при применении фавипиравира ( $6,1 \pm 2,8$  суток). При применении ремдесивира реже была выявлена необходимость коррекции терапии (в 8% - у 5 пациентов), а на фоне приёма фавипиравира – в 20% (18 пациентам). В большинстве случаев коррекции схем фавипиравир заменялся на ремдесивир, дополнительно назначалась противовоспалительная терапия (кортикостероиды) и/или антибактериальные препараты. Случаев необходимости отмены ремдесивира в связи с плохой переносимостью не было.

Следует отметить, что по доле случаев клинического выздоровления на 5-7 и 14 сутки достоверных различий между группами выявлено не было: на 5-7 день – у 45% (27) пациентов при назначении ремдесивира и у 44% (40) пациентов при приёме фавипиравира. На 14-е сутки выздоровление отметили у 90% (54) пациентов в основной группе и 84% (76 пациентов) в группе сравнения, что свидетельствует о высокой эффективности обоих сравниваемых препаратов.

Летальных исходов не было зарегистрировано. Среднее время до купирования лихорадки было очень коротким:  $2,51 \pm 1,27$  дня у пациентов, получавших ремдесивир, и  $3,02 \pm 2,41$  дня при приёме фавипиравира. Этот период существенно меньше, чем при применении других препаратов или без использования этиотропной терапии [3, 9, 10, 18].

Среди оцениваемых биохимических маркеров уровень С-реактивного белка - основного показателя активности воспалительного процесса на 5-7 день оставался повышенным достоверно реже при применении ремдесивира: у 57% (у 34 пациентов), а при применении фавипиравира - у 87,0% (у 78 пациентов). Это свидетельствует о более активном подавлении воспаления в основной группе и подтверждает более высокую эффективность ремдесивира для предотвращения прогрессирования заболевания. Повышение уровня С-реактивного белка

коррелирует с объемом поражения легочной ткани и риском развития жизнеугрожающих состояний.

Уровень трансаминаз был достоверно выше на 5-7 день в группе, получавшей фавипиравир, однако, на 14 сутки различий выявлено не было. Средние показатели креатинина на 5-7 сутки терапии в обеих группах были сопоставимы.

Таким образом, ремдесивир и фавипиравир являются эффективными препаратами для лечения COVID-19. В условиях продолжающейся пандемии, появления новых штаммов вируса крайне необходимо иметь возможность выбора препарата. Очевидно, что при тяжёлом и крайне тяжёлом течении, при развитии полиорганной недостаточности, при рвоте, различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, нарушениях кровоснабжения органов брюшной полости повышению эффективности препарата будет способствовать парентеральное – внутривенное введение. Поэтому ремдесивир, выпускающийся в лекарственной форме для инфузий, необходим, в первую очередь, в группе пациентов с ярко выраженной прогрессирующей симптоматикой, а также при индивидуальной непереносимости фавипиравира и заболеваниях печени.

### Вывод

Противовирусная терапия препятствует прогрессированию симптомов и сокращает продолжительность заболевания у пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Инфузионные формы противовирусных препаратов является более эффективным и безопасным препаратом для лечения COVID-19.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022). Москва. 2022. 224 с.
2. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E., et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine*. 2020; 48(6):e440-e469. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323:1061-1069.
4. Arshad U., Pertinez H., Box H., Tatham L., Rajoki RKR, Curley P., et al. Prioritisation of potential anti-SARS-CoV-2 drug repurposing opportunities based on ability to achieve adequate target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):775-790. doi: 10.1002/cpt.1909.
5. Baden L.R., Rubin E.J. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 2020; 382(19):1851-1852. doi: 10.1056/NEJMe2005477.
6. Barlow A., Landolf K.M., Barlow B., Yeung S.Ya., Heavner J.J., Claassen C.W., et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020; 40(5):416-437. doi: 10.1002/phar.2398.
7. Beigel J.H., Tomashek K.M., et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
8. Cai Q., Yang M., et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
9. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020;10(4):38-44.
10. Ruzhentsova T.A., Chukhlaev P.V., et al. Efficacy and safety of favipiravir in the complex therapy of mild and moderate COVID-19. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020;4(9):8-19. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-00-0.

11. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Необходимость и безопасность Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Руженцова Т.А., Гарбузов А.А. Неэффективность терапии COVID-19: причины и пути решения проблемы. Академия медицины и спорта. 2021;2(1):28-31.
12. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9(2):e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
13. Brown A.J., Won J.J., Graham R.L., et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019; 169:104541-104541. doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104541.
14. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:1048-1057. doi:10.1001/jama.2020.16349.
15. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
16. Martinez M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5): e00399-20. doi: 10.1128/AAC.00399-20.
17. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Yang J., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
18. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;.323(13): 1239-1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>.

**Поступила 09.02. 2022**