

О. К. Яковенко  
**РЕТРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ОЦІНКИ  
 КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕМДЕСИВІРУ В ЛІКУВАННІ  
 ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19**

КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради  
 Волинський національний університет імені Л. Українки, м. Луцьк

**РЕТРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ОЦІНКИ  
 КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕМДЕСИВІРУ В ЛІКУВАННІ  
 ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19**

О. К. Яковенко

Резюме

*Мета роботи* — оцінити клінічну ефективність ремдесивіру у госпіталізованих пацієнтів з тяжким COVID-19 під час комплексного лікування згідно Національного протоколу МОЗ України.

*Матеріали і методи.* Проведено ретроспективне когортне дослідження дорослих пацієнтів ( $\geq 18$  років) з тяжким COVID-19, які надійшли до інфекційного відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (КП «ВОКБ») з грудня 2020 по травень 2021. Було проведено статистичний аналіз групи пацієнтів, які отримали ремдесивір ( $n = 98$ ), та контрольної групи пацієнтів, які не отримували ремдесивір ( $n = 190$ ), яка була модифікована з метою отримання вікового розподілу, аналогічного основної групи.

*Результати.* 98 пацієнтів ( $n = 98$ ) з тяжким COVID-19, які отримали ремдесивір у курсовій дозі 600 мг, у 91,8 % випадків ( $n = 90$ ) одужали, середній вік становив ( $56,8 \pm 2,56$ ) років. У середньому початок внутрішньовенного введення ремдесивіру при вступі в інфекційний стаціонар відбувався на 9 день захворювання і на другий день з моменту госпіталізації. У 8,2 % ( $n = 8$ ) препарат ремдесивір не допоміг пацієнтам, які померли внаслідок тяжкого COVID-19, середній вік померлих становив ( $68,5 \pm 5,83$ ) років. У ході дослідження було виявлено, що застосування ремдесивіру в середньому з 9 дня захворювання в курсовій дозі 600 мг додатково не вплинуло на показник відновлення сатурації у пацієнтів з тяжким COVID-19 на момент виписки зі стаціонару, і в якості адитивного препарату додатково не вплинуло на зниження С-реактивного білка у комбінації з використанням дексаметазону, а також не вплинуло на застосування та/або зменшення використання антибактеріальних препаратів у пацієнтів з тяжким COVID-19. Застосування ремдесивіру статистично значимо не вплинуло на зменшення кількості днів перебування у стаціонарі, проте значимо вплинуло на час нормалізації температури тіла, яке в середньому було менше ( $1,7 \pm 0,6$ ) днів серед пацієнтів, які отримували цей противірусний препарат. Виявлено, що ремдесивір у курсовій дозі 600 мг не впливає негативно на рівень креатиніну та не призводить до порушення функції нирок у хворих з тяжким COVID-19. Незважаючи на те, цей препарат дозволив досягти позитивних результатів лікування в 91,8 % випадків в основній групі, він не знижував рівень смертності пацієнтів у віці від 56 до 79 років ( $p > 0,05$ ), що в свою чергу дозволяє зробити висновок необхідності призначення ремдесивіру до виникнення тяжкого COVID-19 з розвитком гіперзапального стану.

**Ключові слова:** коронавірусна хвороба, важкий COVID-19, ремдесивір, ретроспективне когортне дослідження.

Укр. пульмонолог. журнал. 2024;32(1):34–38.

Яковенко Олег Костянтинівич  
 КП Волинська обласна клінічна лікарня  
 Завідувач відділення пульмонології  
 Канд. мед. наук  
 21, проспект Грушевського, м. Луцьк, 43005, Україна  
 volyn\_pulmo@ukr.net

**RETROSPECTIVE COHORT STUDY TO EVALUATE  
 THE CLINICAL EFFICACY OF REMDESIVIR IN THE TREATMENT  
 OF PATIENTS WITH SEVERE COVID-19**

O. K. Yakovenko

Abstract

*The purpose of the study is to evaluate the clinical effectiveness of remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 during complex treatment according to the National Protocol of the Ministry of Health of Ukraine.*

*Materials and methods.* We used to the data of a retrospective cohort study in adult patients ( $\geq 18$  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.

*Results.* 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  $56.8 \pm 2.56$  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  $68.5 \pm 5.83$  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  $1.7 \pm 0.6$  days in patients with severe COVID-19 compared with the control group without 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.

**Key words:** coronavirus disease, severe COVID-19, remdesivir, retrospective cohort study.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(1):34–38.

Oleg K. Yakovenko  
 Volyn Regional Clinical Hospital  
 Head of pulmonology department  
 MD, PhD  
 21, Grushevskogo av., Lutsk, 43005, Ukraine  
 volyn\_pulmo@ukr.net

### Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) 11 березня 2020 року оголосила спалах нового захворювання під назвою «Коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19), що викликається коронавірусом SARS-CoV-2, глобальною пандемією [5]. На сьогоднішній день клінічний досвід вказує на те, що COVID-19 є дуже гетерогенним захворюванням, починаючи від безсимптомного або легкого ступеня тяжкості до важкого або критичного перебігу недуги [17]. Початкова фаза інтенсивної реплікації вірусу SARS-CoV-2 призводить до прогресування дихальної недостатності на 8–9 день при важкому перебігу інфекції, спричиненої запальною реакцією організму [14]. Основні напрямки лікування пацієнтів з COVID-19 поділяються на протівірусну терапію, попередження виникнення та боротьба з цитокіновим штормом та тромбозами [6]. Оскільки реплікація SARS-CoV-2 є чинником розвитку різноманітних, у тому числі й тяжких, клінічних проявів COVID-19, у світі активно досліджують ефективність і безпеку протівірусних засобів. З огляду на те, що реплікація вірусу може бути особливо активною на початку COVID-19, протівірусна терапія може мати найбільший вплив до того, як хвороба перейде в гіперзапальний стан, який може зумовлювати пізні, тяжчі, стадії захворювання, у тому числі критичний перебіг COVID-19. Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) 1 травня 2020 року був схвалений перший протівірусний препарат для лікування COVID-19 із класу нуклеотидних аналогів — ремдесивір (РД) з дозволом на екстрене використання (emergency use authorization, EUA) [3]. РД є нуклеотидним аналогом аденозину для доведеного введення, який зв'язується з вірусною РНК-залежною РНК-полімеразою і пригнічує реплікацію вірусу шляхом передчасного припинення транскрипції РНК. Препарат продемонстрував активність *in vitro* проти вірусу SARS-CoV-2. [15]. Окрім того, в РД виявлено інгібуючу активність проти коронавірусу людини OC43 (HCoV-OC43) у клітинах HCT-8 та MRC-5, а також встановлено, що він знижує вироблення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), індукованого HCoV-OC43, у клітинах MRC-5 фібробластів легень людини [7]. В одному з перших клінічних досліджень було встановлено, що в групі госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, які отримували цей засіб, середній час відновлення становив 10 днів, а у тих, хто отримував плацебо, — 15 днів. Крім того, за оцінками Каплана-Мейєра смертність на 15-й день дослідження становила 6,7 % при застосуванні РД і 11,9 % при використанні плацебо, а на 29-й день — відповідно 11,4 % та 15,2 % [9]. Проте, окрім клінічної ефективності описано й ряд небажаних явищ асоційованих з РД, таких як шлунково-кишкові розлади, підвищення рівня трансаміназ, збільшення протромбінового часу без зміни міжнародного нормалізованого співвідношення та реакції гіперчутливості, а у пацієнтів з нирковою недостатністю призводить до накопичення сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрину натрію (SBECD), який входить у склад РД. Препарат також може спричинити токсичну дію на печінку та нирки, що обмежує застосовувати його пацієнтам із клубочковою фільтрацією < 30 мл/хв [2, 12].

Незважаючи на наявність описаних небажаних явищ з боку нирок, у двох обсерваційних дослідженнях, які оцінювали застосування РД у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, не повідомлялося про істотні відмінності у частоті побічних ефектів або гострому ураженні нирок між пацієнтами з розрахунковим кліренсом креатиніну (CrCl) < 30 мл/хв та з приблизним CrCl  $\geq$  30 мл/хв. [1,11]. За результатами Кокранівського огляду на основі п'яти проаналізованих досліджень немає переконливих даних про збільшення або зменшення частоти побічних явищ будь-якого ступеня при використанні РД, а також, за даними цих авторів, в жодному з включених досліджень, які були проаналізовані, не повідомляється про якість життя [10]. Проте в одному відкритому простому випробуванні 3 фази (n = 397) у госпіталізованих пацієнтів з тяжкою формою захворювання COVID-19, що не потребувало штучної вентиляції легень (ШВЛ), було показано поліпшення клінічного стану з 5-денною схемою РД порівняно з 10-денною схемою на 14 день (коефіцієнт шансів, 0,75) [8]. Також, незважаючи на висновки авторів Кокранівського огляду, що РД, ймовірно, мало впливає або взагалі не впливає на смертність від усіх причин протягом 28 днів у дорослих, госпіталізованих з інфекцією SARS-CoV-2 [10], за даними інших трьох ретроспективних реальних досліджень, які були представлені на Всесвітньому форумі з мікробів 2021 року, було показано, що госпіталізовані пацієнти, які отримували РД, мали значно менший ризик смертності порівняно з відповідними контролями. В дослідження включили 98 654 пацієнтів. Серед хворих, які отримували РД, ризик смертності порівняно з контролем був на 23 % нижчий, незалежно від вихідної потреби кисню. Пацієнти, які отримували РД, мали значно менший ризик смертності на 14-й день (p < 0,0001) та 28-й день (p = 0,003) у порівнянні з тими, кому не давали РД. На етапі продовження відкритого випробування SIMPLE-severe встановлено, що незалежно від вихідної потреби в кисні, 10 денний курс лікування РД призводив до зниження ризику смертності на 28 день на 54 % порівняно з контрольною групою (p < 0,001) [4]. У дослідженні SOLIDARITY також спостерігалася тенденція до зниження смертності при застосуванні РД серед пацієнтів, яким на початковому етапі виникала низька або велика потреба у кисню, але не серед тих, хто потребував ШВЛ на початковому рівні [16].

*Мета роботи* — оцінити клінічну ефективність РД у госпіталізованих пацієнтів з тяжким COVID-19 під час комплексного лікування згідно Національного протоколу МОЗ України.

### Матеріали і методи

Проведено ретроспективне когортне дослідження дорослих пацієнтів ( $\geq$  18 років) із тяжким перебігом COVID-19, які поступили в інфекційне відділення № 2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (КП «ВОКЛ») з грудня 2020 по травень 2021 року. Всі пацієнти мали лабораторне підтвердження діагнозу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При поступленні проводили: вимірювання температури тіла, пульсоксиметрію, електрокардіографію, комп'ютерну томографію високої роздільної здатності (КТВРЗ) або рентгенографію органів

грудної порожнини (РОГП) та лабораторну діагностику згідно Національного протоколу МОЗ України [13]. Всі пацієнти з основної групи отримували кисневу терапію через носову канюлю та/або неререверсивну маску, провірусний препарат РД 600 мг/курс для внутрішньовенного введення, дексаметазон в стартовій дозі 16 мг/добу для внутрішньом'язевого введення з поступовою деескалацією дози, еноксапарин в профілактичній дозі 0,4–0,8/добу, нестероїдний протизапальний препарат парацетамол 500 мг або Ібупрофен 200 мг при підвищенні температури тіла більше 38 градусів. Всі пацієнти з контрольної групи не отримували протівірусну терапію РД, проте отримували кисневу терапію через носову канюлю та/або неререверсивну маску, Дексаметазон в стартовій дозі 16 мг/добу для внутрішньом'язевого введення з поступовою деескалацією дози, Еноксапарин в профілактичній дозі 0,4–0,8 мл/добу, нестероїдний протизапальний препарат (парацетамол 500 мг або ібупрофен 200 мг) при підвищенні температури тіла більше 38 градусів. Частина пацієнтів з обох груп отримувала інфузійну терапію збалансованими ізотонічними елекролітними розчинами та пероральну регідраційну терапію з контролем гідробалансу, збалансоване ентеральне харчування, догляд та обмеження надмірної фізичної активності з прональною позицією у ліжку, симптоматичну терапію та терапію супутньої патології. Крім того, по показам пацієнтам обох груп призначали антибактеріальну терапію (1–3 препарати з різних груп) під час амбулаторного та стаціонарного лікування протягом всього періоду захворювання.

В ході дослідження були вивчені та проаналізовані демографічні показники, оцінка клінічного стану та температура тіла при поступленні з оцінкою динаміки нормалізації температури тіла на фоні лікування РД та без нього, сатурація при поступленні з динамікою на фоні лікування РД та без нього, лабораторний показник С-реактивного білку (СРБ) та креатиніну з динамікою на фоні лікування РД та без РД з метою оцінки нефротоксичності та адитивної дії останнього, оцінка тривалості захворювання та перебування у стаціонарі до моменту виписки або смерті на фоні стандартної терапії з РД та без РД, вплив РД на кількість застосованих антибіотиків. Кінцевою точкою було клінічне покращення з оцінкою нормалізації показника сатурації крові на момент виписки, доба нормалізації температури на фоні РД та без РД, оцінка лабораторного показника СРБ та креатиніну після застосування РД, виписка зі стаціонару або перевід у відділення реанімації з палатами інтенсивної терапії (ВРПІТ) з констатацією біологічної смерті, вплив РД на показник одужання (смертності) в розрізі віку.

В дослідження увійшла група пацієнтів які отримали РД (n = 98) та контрольна група пацієнтів, які не отримували РД (n = 190). Обидві групи порівнювали з використанням наступних статистичних методів: параметричних, які включали побудову інтервальної оцінки (довірчого інтервалу) для середніх значень показників, що підпорядковані нормальному розподілу, а також парного t-тесту для незалежних вибірок з нормально розподілених генеральних сукупностей та генеральних сукупностей, розподілених за біноміальним законом (порів-

няння ймовірностей «успіху» у схемах Бернуллі); непараметричних, таких як критерій U Манна-Уїтні та медіанний тест у випадках, коли гіпотеза про нормальний розподіл, перевірена за критерієм Колмогорова-Смірнова була відкинута. Перевірка здійснювалася з використанням SPSS Statistics 26.

Враховуючи різний віковий розподіл пацієнтів в основній та контрольній групах, що в свою чергу могло призвести до спотворення отриманих результатів стосовно впливу РД на ефективність лікування тяжкого перебігу COVID-19, контрольна група (у частині тих пацієнтів, що одужали) була модифікована без втрати репрезентативності, але так, щоб віковий розподіл в основній та контрольній групі були однакові (за критерієм U Манна-Уїтні). Після модифікації контрольна група становила 91 пацієнт.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами ретроспективного дослідження до основної групи увійшли 98 пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, яким проводили лікування з включенням РД в курсовій дозі 600 мг. В середньому інфузія РД розпочиналась на 9 день від перших проявів захворювання та на 2 день з моменту госпіталізації. Серед тих, хто отримував РД, 91,8 % (n = 90) пацієнтів одужали, а 8,2 % (n = 8) — померли у ВРПІТ. Середній вік серед тих, хто одужав, склав (56,8 ± 2,6) років (50 % з них були чоловічої та 50 % жіночої статі), а померлих — (68,5 ± 5,8) років (37,5 % — чоловіки, 62,5 % — жінки). Контрольну групу склали 190 осіб з тяжким перебігом COVID-19, які отримували лікування згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом МОЗ України [13] без протівірусного препарату РД. Контрольна група пацієнтів, які одужали без РД (n = 151), мали середній вік 62,4 років (46 % жінки, 54% чоловіки), контрольна група пацієнтів які також не отримали РД та померли (n = 39) мали середній вік (71,2 ± 3,6) років (з ймовірністю 0,95) (48 % — жінки, 52 % — чоловіки). Як вже зазначалося вище, основна група досліджуваних пацієнтів, тобто тих, які отримували РД, складалась з 98 осіб, з яких 90 одужали, а 8 померли, а контрольна група — з 190 осіб, з яких 151 одужали, а 39 — померли. Однак, віковий розподіл пацієнтів в основній та контрольній групах виявився значуще різним (за критерієм U Манна-Уїтні), тому у випадках, коли різний віковий розподіл у порівнюваних групах міг викривлювати отримані результати стосовно впливу РД на ефективність лікування тяжкого перебігу COVID-19, контрольна група (у частині тих пацієнтів, що одужали) нами була модифікована наступним шляхом:

1) в основній групі віковий діапазон пацієнтів що одужали, був розбитий на 7 рівних інтервалів (за правилом Стерджеса) і побудована гістограма частотного розподілу;

2) у контрольній групі віковий діапазон пацієнтів, що одужали, був розбитий на ті самі 7 інтервалів і також побудована гістограма частотного розподілу;

3) з контрольної групи випадковим чином (із застосуванням випадкових рівномірно розподілених чисел) з тих вікових інтервалів, у яких гістограми істотно відрізі-

нялися, вилучалися пацієнти до тих пір, доки візуально гістограми на відповідному інтервалі не співпадали.

У результаті в контрольній групі залишився 91 пацієнт, що одужав, причому віковий розподіл у контрольній групі співпав з віковим розподілом в основній (значущість критерію *U* Манна-Уїтні перевищувала 0,05). Оскільки вилучення здійснювалося випадковим чином, то контрольна група не втратила при цьому своєї репрезентативності. Для визначеності, цю контрольну групу ми назвали модифікованою.

В дослідженні були проаналізовані дані про віковий розподіл, розподіли тривалості лікування та деяких лабораторних показників серед хворих на COVID-19. Для того, щоб застосувати адекватні статистичні процедури перевірки гіпотез, на першому кроці, користуючись SPSS Statistics 26 та критерієм Колмогорова-Смірнова, було перевірено, які показники належать генеральним сукупностям, що мають (або не мають) нормальний розподіл. Вважаючи, що гіпотеза про нормальний розподіл приймається, коли значущість не перевищує 0,05, був зроблений висновок, що сатурація, температура тіла на момент поступлення, доба нормалізації температури, кількість днів перебування в стаціонарі, рівень СРБ при поступленні та на момент виписки, а також кількість застосованих під час лікування антибіотиків належали генеральним сукупностям, які мають нормальний розподіл. Натомість вік пацієнтів та рівень креатиніну при поступленні відповідали генеральним сукупностям, які не мають нормального розподілу. Для показників, що розподілені за нормальним законом, була перевірена рівність середніх значень у групах за допомогою *t*-тесту для незалежних вибірок. На момент поступлення показник сатурації, температура тіла та рівень СРБ в обох групах значуще не відрізнялися. На основі перевірки розбіжності віку хворих при поступленні в обох групах за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних вибірок, був зроблений висновок, що розподіли і, відповідно, медіани віку хворих (значимість 0,303 згідно критерію *U* Мана Уїтні) при поступленні відрізняються не значуще, тобто усі вхідні параметри для обох груп не мають статистично значущих розбіжностей і порівняння цих груп щодо впливу РД на перебіг захворювання можна вважати коректним.

Аналізуючи результати *t*-тестів, виявлено, що на момент виписки зі стаціонару з позитивною динамікою у лікуванні, середні значення показників сатурації крові в основній та контрольній групах значуще не відрізнялися між собою, що в свою чергу дає змогу зробити висновок про те, що додаткове застосування РД не вплинуло на цей на етапі виписки з стаціонару. Розподіли кількості застосованих антибіотиків в основній та контрольній групі значуще не відрізнялись, що в свою чергу дає змогу зробити висновок про те, що застосування РД не впливає на застосування та/або зменшення кількості використаних антибактеріальних препаратів при тяжкому перебігу COVID-19 (значимість 0.748 згідно критерію *U* Мана-Уїтні). Окрім того, в основній групі пацієнтів, які отримували РД, відмічено зменшення кількості днів у стаціонарі та зменшення часу до нормалізації температури

у порівнянні з контрольною групою, проте виміряти цю розбіжність одним числом вдається лише для доби нормалізації температури, оскільки тільки для цього параметра відбувалося значуще зменшення медіани часу до нормалізації температури при застосування РД з 3 до 1 дня (медіанний критерій для незалежних вибірок, значимість 0,000). Доба нормалізації температури з моменту поступлення була значуще меншою для групи пацієнтів, яким вводився РД. У середньому це зменшення з ймовірністю 0,95 становило  $(1,7 \pm 0,6)$  днів.

Для оцінки ризику виникнення нефротоксичності при прийомі препарату РД, був проаналізований показник креатиніну у пацієнтів в основній групі серед тих, хто одужав ( $n = 90$ ). Так, середнє значення креатиніну до лікування складав 88,12 мкмоль/л, а після застосування даного препарату — 76,82 мкмоль/л. Оскільки ці вибірки є парними (зв'язаними), ми спробували знайти різниці відповідних значень для кожного пацієнта, а саме від значення рівня креатиніну після застосування препарату відняли відповідне значення, виміряне до його застосування. За допомогою програми SPSS Statistics 26 був отриманий результат, про те, що результуюча вибірка («Різниця») належить генеральній сукупності, яка розподілена за нормальним законом (значущість критерію Колмогорова-Смірнова 0,000). Перевірка за допомогою одновибіркового *t*-тесту (порівняння значень різниці з нулем), показала, що рівень креатиніну незважаючи на використання РД в курсовій дозі 600 мг, значуще зменшився (рівень значущості *t*-тесту 0,000). Причому з ймовірністю 95 % зменшення рівня креатиніну після застосування препарату становить  $(11,3 \pm 3,5)$  одиниць, що може свідчити про відсутність негативного впливу на нирки (нефротоксичності) в курсовій дозі 600 мг.

При порівнянні рівня смертності серед тих пацієнтів, що отримували та не отримували РД, ми знову зіштовхнулися з різним віковим розподілом, який, очевидно, також міг впливати на показник смертності. В основній групі було лише 8 померлих, віком від 56 до 79 років, а у контрольній 39 померлих, віком від 48 до 94 років. Тобто віковий діапазон померлих в основній групі є істотно вужчим і повністю входить у віковий діапазон померлих з контрольної групи. Оскільки вік пацієнтів, які отримували РД, коливався від 56 до 79 років (середнє значення —  $(68,5 \pm 5,83)$  роки), то для порівняння впливу РД на показник смертності було вирішено усю основну та контрольну групу обмежити віковим діапазоном від 56 до 79 років. У цьому випадку віковий розподіл у контрольній групі співпав з віковим розподілом в основній (значущість критерію *U* Манна-Уїтні перевищувала 0,05). У цих вікових межах обсяг основної групи склав 58 осіб, з яких 8 померло, а контрольної — 134 особи, з яких 16 померло ( $n = 134$ ). Для того, щоб застосувати адекватні статистичні процедури перевірки гіпотез, ми перевірили за критерієм Колмогорова-Смірнова розподіли основних ключових показників, які були виміряні при поступленні у стаціонар (сатурація, температура тіла, креатинін та СРБ). Враховуючи, що гіпотеза про нормальний розподіл

була прийнята, зі значущістю, що не перевищувала 0,05, усі розглянуті вхідні параметри належали генеральним сукупностям, розподіленим за нормальним законом. За допомогою парного *t*-тесту для незалежних вибірок були порівняні середні значення вхідних параметрів в основній (*n*=58) та контрольній (*n*=134) групах. Середні значення СРБ та температури тіла при поступленні значуще не відрізнялися у розглянутих групах, натомість сатурація та рівень креатиніну при поступленні мали статистично значущі відмінності. Однак показники сатурації та креатиніну у середньому були гірші у контрольній групі, ніж у групі, якій призначався РД, тобто у разі ефективності РД для зменшення частки летальних випадків, це мало би проявитися в наших вибірках більш виражено. Однак, гіпотеза про те, що частка померлих у віковій категорії 56–79 років у основній групі менша, ніж у контрольній, при перевірці на рівні значущості 0,05 за допомогою *t*-тесту для порівняння двох незалежних біноміальних розподілів була відхилена. Це обумовлено тим, що спостережене значення *T*-статистики становило 0,35, натомість 5 % критичне значення розподілу *t*-критерію Ст'юдента з 58 + 134 – 2 = 190 ступенями вільності дорівнювало 1,65.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al. 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):e02290-20. DOI: 10.1128/AAC.02290-20.
- Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7):1384–1386. DOI: 10.1681/ASN.2020050589.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
- Cennimo DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment & Management. Medscape. Updated: Sep 28, 2021.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1):157–160. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Review Int J Hematol.* 2021;113(1):45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y.
- Hsu H-Y, Yang C-W, Lee Y-Z, et al. Synergistic Inhibition of SARS-CoV-2 by Remdesivir/Cyclosporine. *Frontiers in Pharmacology.* Published: 13 August 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.706901.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1827–1837 DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Ansems K. Remdésivir dans le traitement de la COVID-19. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
- Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al. Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: a theoretical concern or real risk? *Clin Infect Dis.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33315065>.
- Remdesivir (Veklury). Food and Drug Administration. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf)
- Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року (у редакції наказу МОЗ України № 913 від 17 травня 2023 року).
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. 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>.
- WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205.

#### Висновки

1. Застосування РД при тяжкому COVID-19 в курсовій дозі 600 мг значуще впливає на час нормалізації температури тіла та в середньому це зменшення з ймовірністю 0,95 становить (1,7 ± 0,6) діб у порівнянні з пацієнтами групи контролю.

2. Використання РД в курсовій дозі 600 мг не призводить до порушення ниркової функції у хворих з тяжким COVID-19.

3. Призначення даного препарату при тяжкому перебігу COVID-19 додатково не впливає на показник відновлення сатурації у пацієнтів на момент виписки зі стаціонару і зниження СРБ в комплексній терапії з дексаметазоном, а також не впливає на показник застосування та/або зменшення використання антибактеріальних препаратів.

4. Застосування РД на другому тижні захворювання тяжкого COVID-19 (медіана початку противірусної терапії — 9 день захворювання) не значуще впливає на зменшення кількості діб перебування у стаціонарі та не призводить до статистично значущого зменшення рівня смертності у пацієнтів віком від 56 до 79 років, що в свою чергу свідчить про необхідність призначення РД до виникнення тяжкого COVID-19 з гіперзапальним станом.

#### REFERENCES

- Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al. 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):e02290-20. DOI: 10.1128/AAC.02290-20.
- Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7):1384–1386. DOI: 10.1681/ASN.2020050589.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
- Cennimo DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment & Management. Medscape. Updated: Sep 28, 2021.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1):157–160. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Review Int J Hematol.* 2021;113(1):45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y.
- Hsu H-Y, Yang C-W, Lee Y-Z, et al. Synergistic Inhibition of SARS-CoV-2 by Remdesivir/Cyclosporine. *Frontiers in Pharmacology.* Published: 13 August 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.706901.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1827–1837 DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Ansems K. Remdésivir dans le traitement de la COVID-19. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
- Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al. Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: a theoretical concern or real risk? *Clin Infect Dis.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33315065>.
- Remdesivir (Veklury). Food and Drug Administration. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf)
- Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року (у редакції наказу МОЗ України № 913 від 17 травня 2023 року).
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. 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>.
- WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205.