

Возможность и перспективы применения препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19

Цветов В. М.¹, Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Существуют предпосылки к применению препарата ремдесивир против SARS-CoV-2 в стационарных условиях. В настоящее время препарат не зарегистрирован в Российской Федерации. Предварительные результаты рандомизированных клинических исследований эффективности ремдесивира противоречивы.

Ключевые слова: коронавирус; ремдесивир; COVID-19

Для цитирования:

Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.99-102. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-99-102

Current and future use of remdesivir in patients with COVID-19

Tsvetov VM¹, Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. There are prerequisites for the use of remdesivir against SARS-CoV-2 in stationary conditions. Remdesivir is not registered in the Russian Federation. The preliminary results of randomized clinical trials on the efficacy of remission are contradictory.

Keywords: coronavirus; remdesivir; COVID-19

For citations:

Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA. Current and future use of remdesivir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:99-102. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-99-102

Введение

Ремдесивир (ATX — код отсутствует; в клинических исследованиях ещё известен как GS-5734) относится к классу противовирусных препаратов, которые ингибируют РНК-зависимую РНК-полимеразу, фермент, необходимый для репликации ряда РНК-вирусов [1]. Поскольку ингибирование фермента препятствует репликации вируса в инфицированных клетках, он проявляет антивирусную активность против ряда одноцепочечных РНК-содержащих вирусов, таких как вирус Эбола, вирус Марбург, респираторно-синцитиальный вирус человека, вирус лихорадки Ласса, и коронавирусы (включая вирусы MERS и SARS) [1—3]. Обосновано его применение для лечения людей, заболевших COVID-19, и, исходя из ранее принятой схемы лечения болезни, вызванной вирусом Эбола, предложен 10-дневный режим лечения ремдесивиром: в 1-й день 200 мг, а затем поддерживающие дозы 100 мг 1 р/д на протяжении 9 дней [4].

Возможность применения у пациентов с COVID-19

Ремдесивир используется при лечении COVID-19 в различных странах, после того как *in vitro* было продемонстрировано его антивирусное действие против SARS-CoV-2 [5]. Анализ реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov (дата проведения — 08.07.2020 г.) обнаружил 27 исследований с применением Remdesivir, из которых 22 направлено на изучение его эффективности при COVID-19 [13]. Одно из них (NCT04257656) проводилось в Китае, было завершено досрочно (набрано 52 % от целевого размера выборки из-за снижения заболеваемости COVID-19 в Ухани). Было включено 237 взрослых с тяжёлым COVID-19, группы сравнения различались по исходным характеристикам: группа ремдесивира имела больше сопутствующих заболеваний, чем группа плацебо. Не выявлено значимых различий по срокам клинического улучшения и 28-дневной смертности. Поскольку исследование не было завер-

шено, его результаты нельзя считать убедительными. Также ремдесивир не приводил к значительному сокращению РНК нагрузки вируса SARS-CoV-2. Частота побочных явлений между группами была сопоставима, что позволило авторам сделать вывод об адекватной переносимости ремдесивира.

1 мая 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выдало «разрешение для экстренного использования» ремдесивира для лечения COVID-19 в США [6, 7]. Предварительные результаты исследования NCT04280705 показали, что пациенты, получавшие ремдесивир, выздоравливали на 31 % быстрее, чем пациенты, получавшие плацебо [10]. В частности, среднее время выздоровления составляло 11 дней у пациентов, получавших ремдесивир (95 % доверительный интервал [ДИ] от 9 до 12), по сравнению с 15 днями (95 % ДИ от 13 до 19) у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Оценки шкал Каплана—Мейера для смертности через 14 дней значимо не различались для ремдесивира по сравнению с плацебо (7,1 против 11,9 %; отношение рисков: 0,70; 95 % ДИ от 0,47 до 1,04). Показатели смертности на 28-й день не представлены, поскольку значительная часть пациентов ещё не завершила исследование. Показатели вирусной нагрузки не измерялись. Серьёзные побочные эффекты были зарегистрированы у 21,1 % в группе ремдесивира и у 27,0 % в группе плацебо [8, 9]. Однако некоторые исследователи критикуют предварительные выводы данного КИ, в частности, отсутствие в качестве первичной конечной точки объективных показателей (смертность, выживаемость) пациентов [11].

В рандомизированном открытом исследовании (NCT04292899) III фазы сравнивалось 14-дневное клиническое улучшение у 397 пациентов с тяжёлой формой COVID-19. Первая группа пациентов получала лечение ремдесивиром в течение 5 дней, вторая — 10 дней. Исследование было открытым, рандомизированным, но без контрольной группы, получающей плацебо. Пациенты в группе 10-дневного лечения имели исходно более тяжёлое клиническое состояние, чем пациенты в группе 5-дневного лечения. Через 14 дней в группе, получавшей ремдесивир в течение 10 дней, показано улучшение клинического состояния в 64 % случаев по сравнению с 54 % в группе, получавшей ремдесивир 5 дней. Результаты после корректировки по исходному клиническому статусу не позволяют сделать вывод о наличии различий между двумя группами. Кроме того, в отсутствие группы, получающей плацебо, не ясно, изменил ли ремдесивир естественное развитие болезни и исходы [12]. В РФ в реестре разрешений на проведение клинических исследований на 09.07.2020 года, зарегистрировано 2 исследования ремдесивира [17]. Первое (WA42511) — по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии «ремде-

сивир плюс тоцилизумаб» в сравнении с комбинацией «ремдесивир плюс плацебо» у госпитализированных пациентов с тяжёлой пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19. Второе (№ REMVR-2020/I) — изучение безопасности и эффективности применения препарата Ремдеформ (МНН — ремдесивир), лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 100 мг.

Безопасность ремдесивира

Выводы можно сделать из исследований по эффективности препарата при COVID-19. *In vitro* ремдесивир является субстратом изоферментов CYP3A4, CYP2C8, что говорит о возможном взаимодействии с ингибиторами и индукторами этих изоферментов. В ряде протоколов препарат не рекомендован при СКФ < 30 мл/мин или АЛТ/АСТ > 5 верхних норм. В исследовании Wang M с соавт. доля пациентов, у которых развилось какое-либо неблагоприятное событие, была одинаковой в группах ремдесивира и плацебо, но доля пациентов с серьёзными неблагоприятными событиями была выше в группе плацебо, чем в группе ремдесивира (26 против 18 %, соответственно). Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, была выше при применении ремдесивира, чем при применении плацебо (12 против 5 %, соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении ремдесивира были: запор (14 %), гипоальбуминемия (13 %), анемия (13 %), гипокалиемия (12 %), анемия (12 %), тромбоцитопения (10 %) и гипербилирубинемия (10 %). Наиболее частыми серьёзными побочными явлениями оказались дыхательная недостаточность или острый респираторный дистресс-синдром (10 % — на ремдесивире и 8 % — на плацебо) и сердечно-лёгочная недостаточность (5 % — на ремдесивире и 9 % — на плацебо). Описан как минимум один случай развития печёночной недостаточности у пациента 64 лет через пять дней после начала приёма ремдесивира [16]. После отмены препарата показатели функции печени нормализовались.

Ограничения в применении

ВОЗ не рекомендует применение ремдесивира для лечения или профилактики COVID-19 вне клинических испытаний [14]. Необходимо принимать во внимание ограничения применения ремдесивира, указанные в разъяснении, выпущенном FDA [15], а именно, ремдесивир:

- не следует использовать профилактически;
- не следует использовать на амбулаторном этапе;
- показан только пациентам с сатурацией менее 94 % или имеющим потребность в какой-либо форме респираторной поддержки.

Заключение

1. Существуют предпосылки к применению препарата ремдесивир против SARS-CoV-2 с в стационарных условиях. В настоящее время препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.
2. Предварительные результаты нескольких рандомизированных клинических исследований эффективности ремдесивира — противоречивы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Цветов В.М. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.*Corresponding author*

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2):e00221-18. DOI: 10.1128/mBio.00221-18
2. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 28;9(396):eaal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6
4. «Singapore approves remdesivir drug for emergency COVID-19 treatment». Reuters. Retrieved 10 June 2020.
5. Wang M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
6. FDA Allows For 'Emergency Use' of Remdesivir, Experimental Coronavirus Drug (англ.). TIME. ASSOCIATED PRESS (1 May 2020)
7. Herman Steve. Coronavirus Treatment Breakthrough Announced. Voice of America. [Internet]. [cited 2020 April 29]; Available from: <https://www.voanews.com/covid-19-pandemic/coronavirus-treatment-breakthrough-announced>
8. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) [Internet]. [cited 2020 April 29]; Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
9. Воронин Н. Ученые подтвердили эффективность ремдесивира в лечении коронавируса. *Би-би-си BBC News Русская служба*. [Voronin N. Scientists have confirmed the effectiveness of ramdepvir in the treatment of coronavirus. *BBC News Russian service*. (In Russ)]. [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://www.bbc.com/russian/news-52490929> Ссылка активна на 30.04.2020
10. Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 May 22;NEJMoa2007764. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
11. Göttsche PC. Remdesivir against coronavirus, hope or hype? / Prof. Peter C. Göttsche — Copenhagen: Institute for Scientific Freedom [Internet]. [cited 2020 June 1]; Available from: <https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2020/06/Göttsche-Remdesivir-against-coronavirus-hope-or-hype.pdf>
12. Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27;NEJMoa2015301. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

13. Search of: Favipiravir — List Results — ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 July 09]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Remdesivir
14. World Health Organization (WHO) (2020) Clinical management of COVID-19. Interim Guidance. 27 May. [Internet]. [cited 2020 June 09]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
15. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Remdesivir for Certain Hospitalized COVID-19 Patients [Internet]. [cited 2020 June 09]; Available from: <https://www.fda.gov/media/137574/download>
16. Caroline Cassels. COVID-19 Update: Elusive Complication, Remdesivir Toxicity. *Medscape Medical News*. gov [Internet]. [cited 2020 July 08]; Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/933623?src=iphone&ref=email#vp_1
17. Государственный реестр лекарственных средств, реестр разрешений на проведение клинических исследований [РКИ]. [Электронный ресурс]. [The state register of medicinal products, registry of permits for the conduct of clinical trials [RCTS]. (In Russ).]. [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?Torg=ремдесивир> Ссылка активна на 09.07.2020