



Особенности противовирусного медикаментозного лечения у пациентов COVID-19 и вирусной пневмонией с острым инфарктом миокарда

Теплова Н. В.^{1,3}, Евсиков Е. М.^{1,2}, Чобанян М. А.¹, Варданян А. Г.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница №71 им. М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Данные о характере, частоте и влиянии на прогноз противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с COVID-19, осложнённым острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (ОИМ), в реальной клинической практике остаются малоизученными.

Цель. Оценить эффективность и безопасность различных схем ПВТ у пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией, осложнённой ОИМ, и сравнить частоту назначения моноклональных антител (мАТ) и аналогов нуклеозидов (АН) в группах с летальным и благоприятным исходом.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование с участием 83 пациентов с подтверждённым COVID-19 и ОИМ (основная группа) и 131 пациента с COVID-19 и почечной дисфункцией без ОКС (группа сравнения). Пациенты были разделены на 4 подгруппы по исходу (летальный/выписка) и наличию ОКС. Проанализирована частота назначения 12 противовирусных препаратов (мАТ и АН) в первые 4 суток госпитализации. Для оценки связи терапии с исходами рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Пациенты с ОИМ получали ПВТ в среднем на 22 % реже, чем пациенты без ОКС ($p < 0,02$). Применение фавипиравира ассоциировалось со снижением риска летального исхода при ОИМ: частота назначения в группе выписанных (100 %) против группы умерших (33,3 %), ОШ 3,0 (95 % ДИ 2,11–4,41; $p < 0,001$). Тоцилизумаб улучшал прогноз у пациентов с почечной дисфункцией без ОКС (ОШ 7,02; 95 % ДИ 4,94–10,3; $p < 0,02$). Применение ремдесивира у пациентов с почечной дисфункцией сопровождалось повышением частоты летальных исходов на 31,9 % (ОШ 1,85; 95 % ДИ 1,30–2,71; $p < 0,03$).

Заключение. Фавипиравир может обладать кардиопротективным действием при ОИМ на фоне COVID-19. Ремдесивир следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. ПВТ у пациентов с ОКС назначается неоправданно реже, чем в общей популяции пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; острый инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; противовирусная терапия; моноклональные антитела; аналоги нуклеозидов; фавипиравир; ремдесивир; тоцилизумаб; реальная клиническая практика

Для цитирования: Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Чобанян М. А., Варданян А. Г. Особенности противовирусного медикаментозного лечения у пациентов COVID-19 и вирусной пневмонией с острым инфарктом миокарда. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):73–89. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0028>. EDN: HPPCGN.

Поступила: 16.04.2026. В доработанном виде: 12.05.2026. Принята к печати: 20.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Features of antiviral drug treatment in patients with COVID-19 and viral pneumonia with acute myocardial infarction

Natalia V. Teplova^{1,3}, Evgeny M. Evsikov^{1,2}, Margarita A. Chobanyan¹, Argishti G. Vardanyan¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation³ Zhadkevich City Clinical Hospital № 71, Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Data on the patterns, frequency, and prognostic impact of antiviral therapy (AVT) in patients with COVID-19 complicated by acute coronary syndrome (ACS) and acute myocardial infarction (AMI) remain limited in real-world clinical settings.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of various AVT regimens in patients with COVID-19 pneumonia complicated by AMI and to compare the frequency of monoclonal antibodies (mAbs) and nucleoside analogues (NAs) administration in groups with fatal and favorable outcomes.

Materials and methods. A retrospective cohort study included 83 patients with confirmed COVID-19 and AMI (main group) and 131 patients with COVID-19 and renal dysfunction without ACS (comparison group). Patients were stratified into 4 subgroups based on outcome (death/discharge) and the presence of ACS. The frequency of 12 antiviral drugs (mAbs and NAs) administered within the first 4 days of hospitalization was analyzed. Odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI) were calculated.

Results. Patients with AMI received AVT on average 22 % less frequently than patients without ACS ($p < 0.02$). Favipiravir use was associated with a reduced risk of death in AMI: prescription frequency in discharged (100 %) vs. deceased (33.3 %) group, OR 3.0 (95 % CI 2.11–4.41; $p < 0.001$). Tocilizumab improved prognosis in patients with renal dysfunction without ACS (OR 7.02; 95 % CI 4.94–10.3; $p < 0.02$). Remdesivir use in patients with renal dysfunction was associated with a 31.9 % increase in mortality (OR 1.85; 95 % CI 1.30–2.71; $p < 0.03$).

Conclusion. Favipiravir may exert a cardioprotective effect in AMI associated with COVID-19. Remdesivir should be used with caution in patients with impaired renal function. AVT is underprescribed in patients with ACS compared to the general COVID-19 patient population.

Keywords: COVID-19; acute myocardial infarction; acute coronary syndrome; antiviral therapy; monoclonal antibodies; nucleoside analogues; favipiravir; remdesivir; tocilizumab; real-world clinical practice

For citation: Teplova NV, Evsikov EM, Chobanyan MA, Vardanyan AG. Features of antiviral drug treatment in patients with COVID-19 and viral pneumonia with acute myocardial infarction. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(2):73–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0028>. EDN: HPPCGN.

Received: 16.04.2026. **Revision received:** 12.05.2026. **Accepted:** 20.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

По мере изучения последствий пандемии COVID-19 стало появляться больше информации о не респираторных эффектах коронавируса. В контролируемых исследованиях было установлено, что вирус COVID-19 (SARS-CoV-2), поражает несколько систем органов, особенно часто лёгкие и сердце человека [1]. Признаки повреждения миокарда с повышением уровня сердечных биомаркеров, особенно высокочувствительного тропонина и/или креатинкиназы МВ, часто встречаются у пациентов с инфекцией COVID-19 [2]. Противовирусная медикаментозная терапия является важным компонентом в лечении вариантов COVID-19 осложнённых острым коронарным синдромом и вирусной пневмонией, предусмотренным действующими Российскими Федеральными рекомендациями 2022 г. [3], однако

сведения о характере и частоте этой терапии, её влиянии на прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), в том числе перенёвших процедуру интракоронарного вмешательства, мало отражены в имеющихся отечественных и зарубежных публикациях по данной проблеме [4, 5].

Цели / Objectives

Оценить эффективность и безопасность противовирусной медикаментозной терапии у пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией осложнённым острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Сравнить частоту назначения и дозы противовирусных препаратов из группы моноклональных антител (мАТ) и аналогов нуклеозидов (АН) в группах пациентов с благоприятными и летальными исходами.

Материал и методы / Material and methods

В исследование было включено 83 пациента COVID-19 с диагнозом острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия с вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена). Все пациенты до начала исследования и лечения подписали форму добровольного согласия с планом обследования и лечения. По результатам рандомизации были выделены две группы коронарного вмешательства пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от исхода (Группа 1 — умершие и 3 — выписанные). Группы сравнения составили пациенты без острой коронарной патологии с диагнозом COVID-19 и сходной по течению тяжестью пневмонией и с признаками острого почечного повреждения (ОПП), в том числе 77 пациентов умерших в стационаре от осложнений ковид-19 и вирусной пневмонии (Группа 2) и 64 пациента без с COVID-19 и вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена), с призна-

ками почечной дисфункции без острой коронарной патологии (Группа 4), см. табл. 1. Для классификации вариантов вирусной инфекции и пневмонии были использованы коды МКБ-10: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтверждён лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов); J12.9 Внебольничная пневмония. U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны).

Рентгенологическая оценка тяжести и распространённости пневмонической инфильтрации лёгких проводилась у всех пациентов по данным двух методов — мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и полипозиционной рентгенографии (РГ). Данные о результатах исследований в 3-х выделенных группах пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Тяжесть пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии лёгких в стационаре в 4-х группах исследованных

Table 1

Severity of pneumonia according to multislice computed tomography of the lungs in hospital in 4 groups of patients studied

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) и эхокардиографии	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией и без ОИМ (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Число исследований КТ с оценкой тяжести пневмонии (процент от числа пациентов)	n=44 (97,8 %)	n=66 (85,7 %)	n=39 (102,6 %)	n=63 (98,4 %)
Степень тяжести пневмонии: КТ-0	n=4 (9,1 %)	n=9 (13,6 %)	n=6 (15,4 %)	n=3 (4,8 %)
КТ-1	n=8 (18,2 %)	n=5 (7,6 %)	n=17 (43,5 %)	n=23 (36,5 %)
КТ-2	n=9 (20,4 %)	n=11 (16,7 %)	n=9 (23,1 %)	n=33 (52,4 %)
КТ-3	n=13 (29,5 %)	n=26 (39,4 %)	n=6 (15,4 %)	n=4 (6,3 %)
КТ-4	n=10 (22,7 %)	n=20 (30,3 %)	n=1 (2,6 %)	n=6 (9,5 %)
Без КТ с данным рентгенографией лёгких	n=4 (8,9 %)	n=11 (16,7 %)	n=6 (13,3 %)	n=1 (1,6 %)
Число исследований КТ с оценкой площади поражения лёгочной ткани (процент от всего числа пациентов)	n=40 (88,9 %)	n=44 (66,7 %)	n=40 (105,2 %)	n=58 (92,1 %)

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) и эхокардиографии	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией и без ОИМ (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Объём поражённого лёгкого: меньше 25 % площади лёгкого (1 степень)	n=14 (35 %)	n=6 (13,6 %)	n=23 (57,5 %)	n=26 (44,8 %)
25–50 % (2 степень)	n=12 (30 %)	n=8 (18,2 %)	n=12 (30 %)	n=24 (41,4 %)
51–75 % (3 степень)	n=12 (30 %)	n=19 (43,2 %)	n=5 (12,5 %)	n=5 (8,6 %)
≥ 75 % (4 степень)	n=2 (5 %)	n=11 (25 %)	n=0	n=3 (5,2 %)

Тяжёлые формы пневмоний градаций КТ-3, КТ-4 достоверно чаще выявлялись в 1 и 2-й группах умерших пациентов, чем в 3-й группе выписанных из стационара пациентов, так суммарно процент КТ-3 и КТ-4 в первой группе составлял 63,2 %, во второй — 69,7 %, а в 3-й — 15,8 % различие на 47,4 и 53,9 % (достоверно; $p < 0,001$). Напротив, лёгкие формы поражения лёгких КТ-1 и КТ-2 в 1-й группе составляли в сумме 43 %, во 2-й —

24,3 %, а в 3-й достоверно больше — 88,9 %, различие достоверно ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). Аналогичной была и статистика при оценке площади поражённой лёгочной ткани в группах пациентов, определяемой по данным компьютерной томографии. Наиболее частым вариантом из числа поражений лёгких была двухсторонняя пневмония, диагностируемая в группах в 79–97 % случаев (табл. 2).

Таблица 2

Характер поражения лёгких, их сосудов и правых отделов сердца в 4-х группах пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией осложненной острым коронарным синдромом (умерших с ОИМ в стационаре — Группа 1 и выписанных с ОИМ — Группа 3) и двух группах сравнения без острого инфаркта миокарда (умерших с ОПП — Группа 2 и выписанных с ХБП — Группа 4) по данным инструментальной и патоморфологической диагностики

Table 2

The nature of lung damage, their vessels and the right heart in 4 groups of patients with COVID-19 and viral pneumonia complicated by acute coronary syndrome (died with AMI in hospital — Group 1 and discharged with AMI — Group 3) and two comparison groups without acute myocardial infarction (died with AKI — Group 2 and discharged with CKD — Group 4) according to instrumental and pathomorphological diagnostics

Виды патологии лёгких	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Число пациентов с пневмонией	n=42 (93,3 %)	n=75 (97,4 %)	n=34 (89,5 %)	n=61 (95,3 %)
Тотальная 2-х сторонняя пневмония	n=0	n=15 (20 %)	n=0	n=3 (4,9 %)
Субтотальная полисегментарная 2-х сторонняя пневмония	n=6 (14,3 %)	n=15 (20 %)	n=0	n=7 (10,9 %)
Полисегментарная 2-х сторонняя	n=38 (90,5 %)	n=17 (22,7 %)	n=30 (78,9 %)	n=27 (42,2 %)
Гнойная в т. ч с абсцедированием	n=3 (7,1 %)	n=2 (2,7 %)	n=0	n=0

Виды патологии лёгких	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19, пневмонией без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19, пневмонией без ОИМ (n=64) Группа 4
Плевропневмония	n=3 (7,1 %)	n=3 (4 %)	n=0	n=4 (6,2 %)
Гидроторакс	n=7 (15,6 %)	n=5 (6,5 %)	n=11 (28,9 %)	n=4 (6,2 %)
Гидроторакс 2-х сторонний	n=5 (11,9 %)	n=11 (14,3 %)	n=8 (21 %)	n=0
Пневмоторакс	n=1 (2,4 %)	n=3 (3,9 %)	n=0	n=0
Ателектаз лёгкого	n=0	n=3 (3,9 %)	n=0	n=0
Эмфизема лёгких	n=2 (4,4 %)	n=14 (18,2 %)	n=1 (2,6 %)	n=3 (6,2 %)
Хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь лёгких	n=6 (13,3 %)	n=18 (23,4 %)	n=0	n=3 (4,7 %)
Тромбоэмболия лёгочной артерии	n=2 (4,4 %)	n=3 (3,9 %)	n=0	n=3 (4,7 %)
Бронхиальная астма	n=0	n=0	n=0	n=1 (1,6 %)
Отёк лёгких	n=31 (68,9 %)	n=75 (97,4 %)	n=0	n=1 (1,6 %)
Диффузный пневмосклероз	n=5 (11,1 %)	n=8 (10,4 %)	n=0	n=3 (4,7 %)
Геморрагический инфаркт лёгкого	n=0	n=2 (1,5 %)	n=0	n=0
Хроническая лёгочно-сердечная недостаточность	n=0	n=3 (3,9 %)	n=0	n=0
Хроническое лёгочное сердце	n=0	n=5 (6,5 %)	n=0	n=0
Число исследований (% от числа пациентов) систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА)	n=43 (95,5 %)	n=60 (77,9 %)	n=36 (94,7 %)	n=19 (29,7 %)
Значения СДЛА в интервале:				
– 20–35 мм рт. ст.	n=16 из 43 (37,2 %)	n=14 из 60 (23,3 %)	n=19 из 36 (52,8 %)	n=14 из 19 (73,7 %)
– 36–50 мм рт. ст.	n=27 (62,8 %)	n=28 (46,7 %)	n=17 (47,2 %)	n=4 (21 %)
– 51–70 мм рт. ст.	n=0	n=18 (30 %)	n=0	n=1 (5,3 %)

Тяжёлая тотальная 2-х сторонняя пневмония диагностировалась только в группах сравнения у пациентов без ОКС, составляла пятую часть — 20 % от всех видов пневмоний во 2-й группе умерших, а в 4-й группе выписанных они были редкими, составив 4,2 % (у 3 пациентов). Наиболее частым вариантом 2-х сторонней пневмонии в сравниваемых группах была полисегментарная, выявлявшаяся с частотой от 22,4 до 60,4 %, чаще всего в 1-й группе умерших пациентов и реже всего — во 2-й группе — у пациентов с ОПП. Гнойный и деструктивных характер

пневмонии встречался только в группах умерших пациентов — в 7,1 % с ОКС и в 2,7 % без ОКС и не диагностировался в группах выписанных пациентов. Накопление патологических объёмов воспалительной жидкости в полости плевры — гидроторакс односторонний и двухсторонний — был наиболее частым осложнением пневмонии в 1-й группе умерших пациентов с ОКС — у 24 % из них, что было достоверно чаще, чем в группе 3-и выписанных пациентов, в среднем на 17,8 % ($p_{1-3} < 0,05$). По данным патоморфологического исследования терминальный

отёк лёгких был самой частой причиной смерти пациентов COVID-19, как в 1-й группе с ОКС, так и во 2-й группе без ОИМ в 68,9–97,4 %.

Для подтверждения диагноза коронавирусной инфекции и выявления генетического материала (РНК) коронавируса SARS-CoV-2 в образце биоматериала всем пациентам проводили ПЦР-диагностику при поступлении в стационар и в динамике. Полимеразную цепную реакцию выполняли с помощью реактивов ИФА тест-системы ИМБИАН-SARS-COV-2 Ag ИХА ООО «Imbian laboratory diagnostics» (Новосибирская обл. РП Кольцово, Россия). Для верификации COVID-19 инфекции или оценки изменений состояния иммунитета всем пациентам проводили серологический метод диагностики — ИФА (иммуноферментный анализ) — исследование крови из вены для количественного определения концентрации антител IgG/IgM. Для клинической диагностики инфекции COVID-19 проводилось определение нуклеиновой кислоты вируса в реальном времени с помощью обратной транскрипции (RT-PCR в реальном времени). Использовались наборы реагентов для определения специфических определений антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 на иммунохемилюминесцентных анализаторах CL-1200i и CL-2000i, Mindray производства компании «Medlinia» (Medical Technology Co. Ltd, КНР).

При выборе сроков и метода реваскуляризации миокарда у пациентов ОКС использовали Европейские рекомендации 2014 и 2017 гг. [6, 7]. В работе использовали классификацию типов инфаркта миокарда [8]. Согласно международным рекомендациям, применяли клинические, электрокардиографические, ангиографические (коронароангиография) и биохимические (ферментные) критерии острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST [9]. Использованными ЭКГ критериями острой ишемии миокарда были: новые подъёмы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях $\geq 2,5$ мм у мужчин < 40 лет, ≥ 2 мм у мужчин 40 лет и старше, или $\geq 1,5$ мм у женщин в отведениях V2-V3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛНПГ).

При подозрении на задний ИМ (депрессия сегмента ST на 0,5 мм в отведениях V1-V3 исключали ишемию миокарда, особенно когда зубцы T были положительными) и проводили регистрацию дополнительных отведений: V7-V9 (элевация сегмента ST $> 0,5$ мм, > 1 мм у мужчин ≤ 40 лет). При нижнем ИМ выполнялась регистрация правых грудных отведений (V3R-V4R) для выявления ИМ правого желудочка. При наличии депрессии сегмента ST ≥ 1 мм в 6 или более отведениях (нижнебоковая депрессия ST), в сочетании с подъёмом сегмента ST в AVR и/или V1, предполагали многососудистое поражение или окклюзию левой коронарной артерии, особенно в случаях, когда пациент был гемодинамически нестабилен. Биохимическое исследование на тропонин проводили в острой фазе, но не задерживая начала реперфузионного лечения. В случае сомнения развития ОИМ у данной категории пациентов использовали визуализирующие методы диагностики, в том числе трансторакальную эхокардиографию.

Механическую реканализацию, баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий (КА) проводили с помощью баллонной дилатации устройствами U-Pass 2 x 20, 17 атм 120 с — три дилатации давлением 14, 17, 12 атм по 120 с и баллоном Raptor 2,5 x 15, 18 атм, 120 с, с последующей установкой стентов. После проведения механической реканализации и транслуминальной ангиопластики (ТЛАП) выполняли стентирование стенозированной или тромбированной артерии, с последующей оптимизацией просвета сосуда в проксимальных и дистальных сегментах стента доставочным баллоном под давлением 12 атм по 120 с. После проведения операций ТЛАП и стентирования коронарных артерий у всех 69 пациентов назначалась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия в дозах указанных в перечне Европейских рекомендаций (2017 г.). У 12 пациентов с ОКС из 83 (14,4 %) оперативная реваскуляризация КА не проводилась из-за длительности сроков от момента развития болевого синдрома (у 3 из 12) и тяжести состояния с дыхательной недостаточностью и применением ИВЛ (9 случаев из 12), см. табл. 3.

Таблица 3

Клиническая оценка характера острого инфаркта миокарда и методы реваскуляризации коронарных артерий в двух группах умерших (Группа 1) и выписанных пациентов (Группа 3) с ковид-19 и пневмонией

Table 3

Clinical assessment of the nature of acute myocardial infarction and methods of coronary artery revascularization in two groups of deceased (Group 1) and discharged patients (Group 3) with COVID-19 and pneumonia

Показатели, частота в %	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Степень различий, %	Достоверность различий, P_{1-3}
Прижизненная диагностика ОИМ	n=41 (91,1 %)	n=38 (100 %)	8,9	Н. Д.
Диагностика ИМ после смерти по данным аутопсии	n=4 (8,9 %)	-	-	-
Трансмуральный ОИМ	n=6 (13,3 %)	n=2 (5,3 %)	8,0	Н. Д.
ОИМ 2 типа	n=8 (17,8 %)	n=2 (5,3 %)	12,5	Н. Д.
Вариант ОИМ с подъёмом ST	n=7 (15,5 %)	n=14 (36,8 %)	21,3	$P_{1-2}<0,03$
Вариант ОИМ с элевацией ST	n=1 (2,2 %)	n=3 (7,9 %)	5,7	Н. Д.
Вариант ОИМ без подъема ST	n=7 (15,5 %)	n=16 (42,1 %)	26,6	$P_{1-2}<0,01$
Клинический диагноз ОИМ без оценки динамики ST	n=26 (57,8 %)	n=5 (13,1 %)	44,7	$P_{1-2}<0,001$
Нестабильная стенокардия	n=1 (2,2 %)	n=2 (5,3 %)	3,1	Н. Д.
Субэндокардиальный ОИМ	n=0	n=1 (2,6 %)	2,6	Н. Д.
Локализация ИМ:				
передний в т. ч.:	n=22 (48,9 %)	n=14 (36,8 %)	12,1	Н. Д.
— передне-верхушечный	n=1 (4,5 %)	n=0	-	-
— передне-боковой	n=4 (18,2 %)	n=1 (7,1 %)	11,1	Н. Д.
нижний	n=11 (24,4 %)	n=9 (23,7 %)	0,7	Н. Д.
задний в т. ч.	n=9 (20 %)	n=2 (5,3 %)	14,7	Н. Д.
задне-боковой	n=4	n=0	-	-
циркулярный	n=1 (2,2 %)	n=0	-	-
множественной локализации	n=2 (4,4 %)	n=0	-	-
Использованные методы реваскуляризации миокарда:				
ТЛАП, стентирование	n=34 (75,5 %)	n=32 (84,2 %)	8,7	Н. Д.
АКШ, МКШ	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
катетерная попытка реканализации КА	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
тромбэкстракция	n=2 (4,4 %)	n=0	-	-
Реваскуляризируемая КА:				
ствол левой коронарной артерии (ЛКА)	n=4 (8,9 %)	n=3 (7,9 %)	1	Н. Д.

Показатели, частота в %	Умершие пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=45) Группа 1	Выписанные пациенты с ОИМ, пневмонией и COVID-19 (n=38) Группа 3	Степень различий, %	Достоверность различий, P ₁₋₃
правая коронарная артерия (ПКА)	n=11 (24,4 %)	n=12 (31,6 %)	6,8	Н. Д.
задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ)	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
огибающая ветвь (ОВ)	n=5 (11,1 %)	n=4 (10,5 %)	0,6	Н. Д.
задне-боковая ветвь, артерия (ЗБВ, ЗБА)	n=2 (4,4 %)	n=2 (5,3 %)	0,9	Н. Д.
ветвь тупого края (ВТК)	n=1 (2,2 %)	n=3 (7,9 %)	5,7	Н. Д.
передняя нисходящая артерия (ПНА)	n=2 (4,4 %)	n=0	4,4	Н. Д.
диагональная ветвь (ДВ)	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ)	n=17 (37,8 %)	n=14 (36,8 %)	1	Н. Д.
Число установленных стентов	n=53	n=46	-	-
На 1 пациента среднее число стентов	1,56	1,44	-	-
Осложнения стентирования:				
тромбоз стента в период проведения процедуры	n=2 (4,4 %)	n=0	-	-
ретромбоз стента	n=4 (8,9 %)	n=1 (2,6 %)	6,3	Н. Д.
дислокация стента	n=0	n=1 (2,6 %)	-	-
диссекция стентированной коронарной артерии	n=2 из 34 (5,9 %)	n=0	-	-
тромбоз пунктируемой (лучевой) артерии	n=2 (5,9 %)	n=0	-	-
Без операции реваскуляризации КА	n=8 (17,8 %)	n=4 (10,5 %)	7,3	Н. Д.
Феномен no-reflow	n=1 (2,2 %)	n=0	-	-
Kissing-дилатация КА	n=1 из 34 (2,9 %)	n=3 из 32 (9,4 %)	6,5	Н. Д.
АКШ, МКШ в анамнезе	n=2 (4,4 %)	n=1 (2,6 %)	1,8	Н. Д.
Стентирование КА в анамнезе	n=4 (8,9 %)	n=3 (7,9 %)	1	Н. Д.

Примечания: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ИМ — инфаркт миокарда; ТЛАП — транслюминальная ангиопластика; КА — коронарная артерия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; МКШ — маммарокоронарное шунтирование; Н. Д. — три сравниваемых показателя не отличаются между собой достоверно ($p > 0,05$); прочерк — нет данных для расчёта показателей; n — число наблюдений.

Notes: AMI — acute myocardial infarction; MI — myocardial infarction; TLAP — transluminal angioplasty; CA — coronary artery; CABG — coronary artery bypass grafting; MABG — mammary coronary artery bypass grafting; H. Д. — the three compared indicators do not differ significantly from each other ($p > 0,05$); dash — no data for calculating the indicators; n — number of observations.

По результатам диагностики и исходам пациентов рандомизировали на 4 группы по принципу: группы исследованных пациентов с ОИМ (умершие и выписанные, Группы 1 и 3) и группы сравнения пациентов с COVID-19 и пневмонией без острого ко-

ронарного синдрома и инфаркта миокарда (умершие и выписанные, Группы 2 и 4). В 1-ю группу пациентов с ОКС были включены 45 пациентов умерших в стационаре, возраст от 53 до 87 лет, в том числе 25 мужчин, средний возраст $71,1 \pm 9,2$ года и 20 женщин,

средний возраст $76,4 \pm 6,5$ года. Вторую группу сравнения составили 77 пациентов без ОКС, заболевших COVID-19, с его осложнением пневмонией и с достоверными признаками острого почечного повреждения, с повышением уровня сывороточного креатинина в 1,56–6,64 раза и нарушениями динамики мочевого выделения, умершие в стационаре (Группа 2). В группу были включены 34 пациента мужского пола в возрасте 41–85 лет, в среднем $70,1 \pm 7,8$ года) и 43 женщины (возраст от 47 до 88 лет, в среднем $72,5 \pm 7,4$ года), заболевание которых закончилось летальным исходом в стационаре. В Группу 3 выздоровевших, выписанных из стационара пациентов с ОКС были включены 38 пациентов в возрасте от 45 до 85 лет, в том числе 24 мужчины, средний возраст $64,6 \pm 9,8$ года и 14 женщин, возраст $71,8 \pm 9,7$ года (Группа 3). Четвёртую группу сравнения составили 64 пациента в том числе 41 мужчины (возраст от 43 до 84 лет, в среднем $66,2 \pm 5,4$ и 23 женщины в возрасте от 53 до 89 лет, в среднем $69,9 \pm 6,8$ года) с COVID-19 и вирусной пневмонией (или острыми нарушениями газообмена), с признаками патологии почек и увеличением сывороточной концентрации креатинина и (или) мочевины в 1,20–2,95 раза, но без достоверных признаков острого почечного повреждения. Всего в исследованной выборке пациентов с COVID-19 и пневмонией были использованы противовирусные и иммунокорректирующие препараты 12 наименований, в том числе 7 препаратов из группы моноклональных антител (мАТ), 4 аналога нуклеозидов (АН) и иммуноглобулин человека против ковид-19 (ИЧПК), табл. 4. Препараты вводились внутривенно или подкожно, на 1–4 сутки поступления пациентов в стационар после получения данных ПЦР и иммунологической диагностики и подписание бланка добровольного согласия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 13.0 for Mac. Проверку распределений выполняли с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали как M и SD (при нормальном распределении) или как Me и IQR (при асимметричном распределении). Оценивали достоверность различий между группами по количественным переменным при помощи U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n, число наблюдений) и относительными (%) значениями. В качестве величины эффекта использовалось отношение шансов (ОШ, OR) и рассчитывался 95 % доверительный интервал (ДИ). Предварительная обработка данных команды сетевой группы

программного обеспечения Stata 16.0. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Оценку достоверности различий в одной группе и в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента, значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Препараты противовирусной и иммунной терапии назначались у 60,5–89,6 % пациентов в 4 выделенных группах. В среднем пациенты с COVID-19 и ОКС в группах умерших и выписанных получали противовирусную терапию достоверно реже, чем в группах сравнения без признаков острой коронарной патологии, как в случаях развития летальных исходов, в среднем на 22,9 % ($p_{1-2} < 0,02$), так и в случаях благоприятного исхода и выписки из стационара, на 22,3 % ($p_{3-4} < 0,02$), табл. 4. С применением противовирусного препарата из группы аналогов нуклеозидов фавипиравира был связан меньший относительный риск (ОР) развития летальных исходов у пациентов с ОИМ. Так частота назначения препарата в группе выписанных из стационара в группе 3 на 66,7 % превышала средний показатель 1-й группы умерших в стационаре пациентов с ОКС со значением показателя отношения шансов (ОШ) — 3,0 (95 % ДИ 2,11–4,41, различие достоверное, $p_{1-3} < 0,001$), (см. рис.). Эти различия не были дозозависимыми и статистически достоверно проявлялись уже в минимальных суточных дозах препарата 1200–2400 мг/сут. Не влияла на эту зависимость и длительность назначения препарата, составлявшая в среднем 3,8 дня на 1 пациента в 1-й Группе и 3,3 дня на 1 пациента — в Группе 3). Выявленные различия позволяют предположить наличие у препарата, помимо способности подавлять процессы вирусного воспаления, также свойств кардиопротекции и способности уменьшать выраженность ишемического поражения миокарда при тромбозе коронарных артерий, протекающего на фоне вирусного воспаления, вызванного COVID-19.

При конкретном анализе данных, ни у одного из 12 изученных в работе противовирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов и моноклональных антител не было отмечено связи с негативными исходами ОИМ и более частого применения каждого из них в группе пациентов ОКС с летальными исходами. При этом суммарная частота назначения 8 противовирусных препаратов из группы моноклональ-

ных антител (мАТ) в группе выписанных пациентов с благоприятным исходом ОКС была существенно меньшей, чем в случаях летального исхода и составляла 65,1 %, а у умерших в стационаре она была существенно выше — у 103,3 %, значения показателя ОШ 1,58 (95 % ДИ 1,11–2,32, различие достоверно, $p < 0,02$). В такой клинической ситуации более высокая частота назначения препаратов мАТ у умерших пациентов с ОИМ могла быть связана, в основном, с их целенаправленным назначением именно пациентам с более тяжёлым, прогрессирующим течением инфекции ковид-19 и меньшей потребностью в применении иммунокорректирующих препаратов при стихании воспалительного процесса, а не с негативным воздействием такой противовирусной терапии на функцию повреждённого миокарда.

Сравнительный анализ частоты применения препаратов моноклональных антител и аналогов нуклеозидов в группах умерших и выписанных пациентов COVID-19 с ОКС и без ОИМ, но с почечными дисфункциями (ОПП и ХБП), был проведён для оценки возможных нефротоксических эффектов противовирусной терапии. Эта терапия проводилась у 89,6 % пациентов в группах сравнения пациентов с ОПП и ХБП без ОКС, а самыми часто используемыми препаратами были АН ремдесивир — у 37,7–69,6 % и мАТ — левилимаб — у 55,1–56,6 % пациентов (табл. 4). Применение препарата мАТ — тоцилизумаба сочеталось с улучшением жизненного прогноза и выживаемости у паци-

ентов с ковид-19 и почечными дисфункциями по сравнению со группой умерших в стационаре. Так, частота назначения препарата в 4-й Группе выписанных пациентов на 25,9 % превышала её значения в Группе умерших (2-я), показатель ОШ 7,02 (95 % ДИ 4,94–10,3; отличие достоверное; $p < 0,02$). В то же время между значениями этого показателя в группах умерших и выписанных пациентов с ОКС и вирусной пневмонией (1-й и 3-й Группой) существенных и достоверных различий выявлено не было, что может свидетельствовать о малой значимости нефропатогенных факторов в танатогенезе у пациентов с COVID-19 после интракоронарного вмешательства и проведения противовирусной терапии этим препаратом мАТ.

Из других препаратов мАТ пациентам с COVID-19 в группах сравнения с почечной дисфункцией без ОКС чаще, чем пациентам с ОИМ назначались барицитиниб — на 16,9 % у умерших пациентов в 1 и 2 Группы — показатель ОШ 1,46 (95 % ДИ 1,03–2,14; достоверно, $p_{1-2} = 0,05$) и на 33,7 % в 3 и 4 Группы выписанных пациентов — ОШ 2,21 (ДИ 1,56–3,25, достоверно, $p_{3-4} < 0,01$) и препарат левилимаб — на 26,2 % в 3 и 4 Группы выписанных пациентов, ОШ 1,86 (95 % ДИ 1,31–2,73, различие достоверно, $p_{3-4} < 0,02$). Значимого влияния этих препаратов мАТ на исход заболевания у пациентов COVID-19, как с острой коронарной патологией, так и почечной дисфункцией по результатам анализа выявлено не было.

Таблица 4

Частота и дозы назначаемых препаратов противовирусной терапии использованных в группах пациентов с COVID-19 осложнённым острым инфарктом миокарда и пневмонией, умерших и выписанных из стационара и в группах сравнения с острым повреждением почек и ХБП без ОКС (основные препараты)

Table 4

Frequency and doses of prescribed antiviral drugs used in groups of patients with COVID-19 complicated by acute myocardial infarction and pneumonia, who died and were discharged from the hospital, and in comparison groups with acute kidney injury and CKD without ACS (essential drugs)

Классы, название препаратов, дозы, длительность лечения № п/п	Умершие пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19 и ОПП без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19 и ХБП. Без ОКС (n=64) Группа 4
1. Всего пациентов, получавших противовирусные препараты в т. ч.	n=30 из 45 (66,7 %)	n=69 из 77 (89,6 %)	n=23 из 38 (60,5 %)	n=53 из 64 (82,8 %)
1 препарат	n=11 из 30 (36,7 %)	n=6 из 69 (8,7 %)	n=8 из 23 (34,8 %)	n=6 из 53 (10,8 %)
2 препарата	n=10 (33,3 %)	n=9 (13 %)	n=10 (43,5 %)	n=19 (35,8 %)
3 препарата	n=5 (16,7 %)	n=25 (36,2 %)	4 из 23 (17,4 %)	n=12 (22,6 %)

Классы, название препаратов, дозы, длительность лечения № п/п	Умершие пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19 и ОПП без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19 и ХБП. Без ОКС (n=64) Группа 4
4 препарата	n=4 (13,3 %)	n=20 (28,9 %)	1 из 23 (4,3 %)	n=9 (17,0 %)
5 препаратов и больше	n=0	n=9 (13 %)	n=0	n=7 (13,2 %)
Без препаратов	n=15 (33,3 %)	n=8 (10,4 %)	n=15 (39,5 %)	n=11 (17,2 %)
Моноклональные антитела				
2. Бамлавиномаб (700 мг)	n=2 из 30 (6,7 %)	n=4 из 69 (5,8 %)	n=0	n=2 из 53 (3,8 %)
Доза 700 мг/сут	n=2	n=4	-	n=0
Число дней терапии	n=2 (1 день на 1 пациента)	-	-	n=2
3. Барицитиниб (4 мг)	n=11 из 30 (36,7 %)	n=37 из 69 (53,6 %)	n=7 из 23 (30,4 %)	n=34 из 53 (64,1 %)
Доза 4 мг/сут	n=8 (72,7 %)	n=12 (32,4 %)	n=4 (57,1 %)	n=27 (79,4 %)
Доза 8 мг/сут	n=3 (27,3 %)	n=25 (67,6 %)	n=3 (42,9 %)	n=7 (20,6 %)
Число дней терапии	71 (6,45 дней на 1 пациента)	-	n=63 (9,0 на 1 пациента)	-
4. Левилимаб (324 мг)	n=13 из 30 (43,3 %)	n=38 из 69 (55,1 %)	n=7 из 23 (30,4 %)	n=30 из 53 (56,6 %)
Доза 162–324 мг/сут	n=13 (100 %)	n=35 (92,1 %)	n=7 (100 %)	n=26 (86,7 %)
Доза 468 мг/сут	n=0	n=3 (7,9 %)	n=0	n=4 (13,3 %)
Число дней терапии	n=15 (1,15 дня на 1 пациента)	-	n=7 (1 день на 1 пациента)	-
5. Олокизумаб (64 мг)	n=1 из 30 (3,3 %)	n=14 из 69 (20,3 %)	n=1 из 23 (4,3 %)	n=10 из 53 (18,9 %)
Доза 64 мг/сут	n=1	n=6 из 14 (42,8 %)	n=0	n=3 из 10 (30 %)
Доза 128–256 мг/сут	n=0	n=8 из 14 (57,2 %)	n=1	n=7 из 10 (70 %)
Число дней терапии	n=1 (1 день на 1 пациента)	-	n=1 (1 день на 1 пациента)	-
6. Тоцилизумаб (400 мг)	n=3 из 30 (10 %)	n=3 из 69 (4,3 %)	n=1 из 23 (4,3 %)	n=16 из 53 (30,2 %)
Доза 400 мг/сут	n=3	n=3 из 3	n=0	n=14 из 16 (87,5 %)
Доза 600–800 мг/сут	n=0	n=0	n=1	n=2 (12,5 %)
Число дней терапии	3 (1 день на 1 пациента)	-	1 (1 день на 1 пациента)	-
7. Тофацитиниб (10 мг)	n=0	n=6 из 69 (8,7 %)	n=0	n=3 из 53 (5,7 %)
Доза 10 мг/сут	-	n=3	-	n=2
Доза 20 мг/сут	-	n=3	-	n=1
8. Этесевимаб (700 мг в 20 мл во фл.)	n=1 из 30 (3,3 %)	n=4 из 69 (5,8 %)	n=0	n=2 из 53 (3,8 %)
Доза 2 фл. (1400 мг/сут)	n=1	n=4	-	n=2

Классы, название препаратов, дозы, длительность лечения № п/п	Умершие пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=45) Группа 1	Умершие пациенты с COVID-19 и ОПП без ОКС (n=77) Группа 2	Выписанные пациенты с ОИМ и COVID-19 (n=38) Группа 3	Выписанные пациенты с COVID-19 и ХБП. Без ОКС (n=64) Группа 4
Число дней терапии	1 (1 день на 1 пациента)	-	-	-
Аналоги нуклеозидов				
9. Молнупиравир (800 мг)	n=1 из 30 (3,3 %)	n=2 из 69 (6,2 %)	n=0	n=0
Доза 800 мг/сут	n=0	n=2	-	-
Доза 1600 мг/сут	n=1	n=0	-	-
Число дней терапии	n=1 (1 день на 1 пациента)	-	-	-
10. Риамиловир (500–750 мг)	n=6 из 30 (20 %)	n=8 из 69 (11,6 %)	n=3 из 23 (13,0 %)	n=14 из 53 (26,4 %)
Доза 250–500 мг/сут	n=1	n=0	n=0	n=4 из 14 (28,6 %)
Доза 750 мг/сут	n=5	n=8 (100 %)	n=3	n=10 (71,4 %)
Число дней терапии	23 (3,8 дня на 1 пациента)	-	n=9 (3,0 дня на 1 пациента)	-
11. Ремдесивир (100 мг)	n=22 из 30 (73,3 %)	n=48 из 69 (69,6 %)	n=13 из 23 (56,5 %)	n=20 из 53 (37,7 %)
Доза 100 мг/сут	n=10 (45,4 %)	n=26 из 48 (54,2 %)	n=5 из 13 (38,5 %)	n=5 из 20 (25 %)
Доза 200 мг/сут	n=12 (54,6 %)	n=22 (45,8 %)	n=8 из 13 (61,5 %)	-
Число дней терапии	74 (3,4 дня на 1 пациента)	-	47 (3,6 дня на 1 пациента)	n=15 из 20 (75 %)
12. Фавипиравир (1,2 г)	n=10 из 30 (33,3 %)	n=8 из 69 (11,6 %)	n=23 из 23 (100 %)	n=14 из 53 (26,4 %)
Доза 1200–2400 мг/сут	n=6 из 10 (60 %)	n=3 из 8 (37,5 %)	n=16 из 23 (69,6 %)	n=8 из 14 (57,2 %)
Доза 3200–3600 мг/сут	n=4 из 10 (40 %)	n=5 из 8 (62,6 %)	n=7 из 23 (30,4 %)	n=6 из 14 (42,8 %)
Число дней терапии	38 (3,8 дня на 1 пациента)	-	67 (3,3 дня на 1 пациента)	-
Иммуноглобулины				
13. Иммуноглобулин человека против ковид-19 (15–38 г)	n=0	n=2 из 69 (2,9 %)	n=0	n=0

Примечания: Н. Д. — три сравниваемых показателя не отличаются между собой достоверно ($p > 0,05$); прочерк — нет данных для расчёта показателей; n — число наблюдений.

Notes: Н. Д. — the three compared indicators do not differ significantly from each other ($p > 0.05$); dash — no data for calculating the indicators; n — number of observations.

По данным, полученным в исследовании назначение противовирусного препарата аналога нуклеозидов ремдесивира у пациентов ковид-19 с почечной дисфункцией без ОИМ, могло оказывать нефротоксическое действие и ухудшать жизненный прогноз этих пациентов. Так, по сравнению с группой выжив-

ших пациентов без ОКС (Группа 4), частота применения препарата в группе умерших (Группа 2) на 31,9 % превышала этот показатель, со значениями отношения шансов (ОШ) 1,85 (95 % ДИ 1,30–2,71; различие достоверно, $p_{2-4} < 0,03$). При сравнении частоты применения этого препарата АН в группах выписанных

и умерших пациентов с ОКС и ОИМ направленность отличия была аналогичной, различие составляло 16,8 % и находилось в пределах статистической значимости — показатель ОШ 1,29 (95 % ДИ 0,91–1,89; $p_{1-3}=0,05$), что может быть связано с наличием выра-

женного нефротоксического действия этого препарата не только, в группах пациентов с острой и хронической почечной дисфункцией, но и со значением почечного повреждения в генезе летальных исходов у пациентов с COVID-19 при острой коронарной патологии.

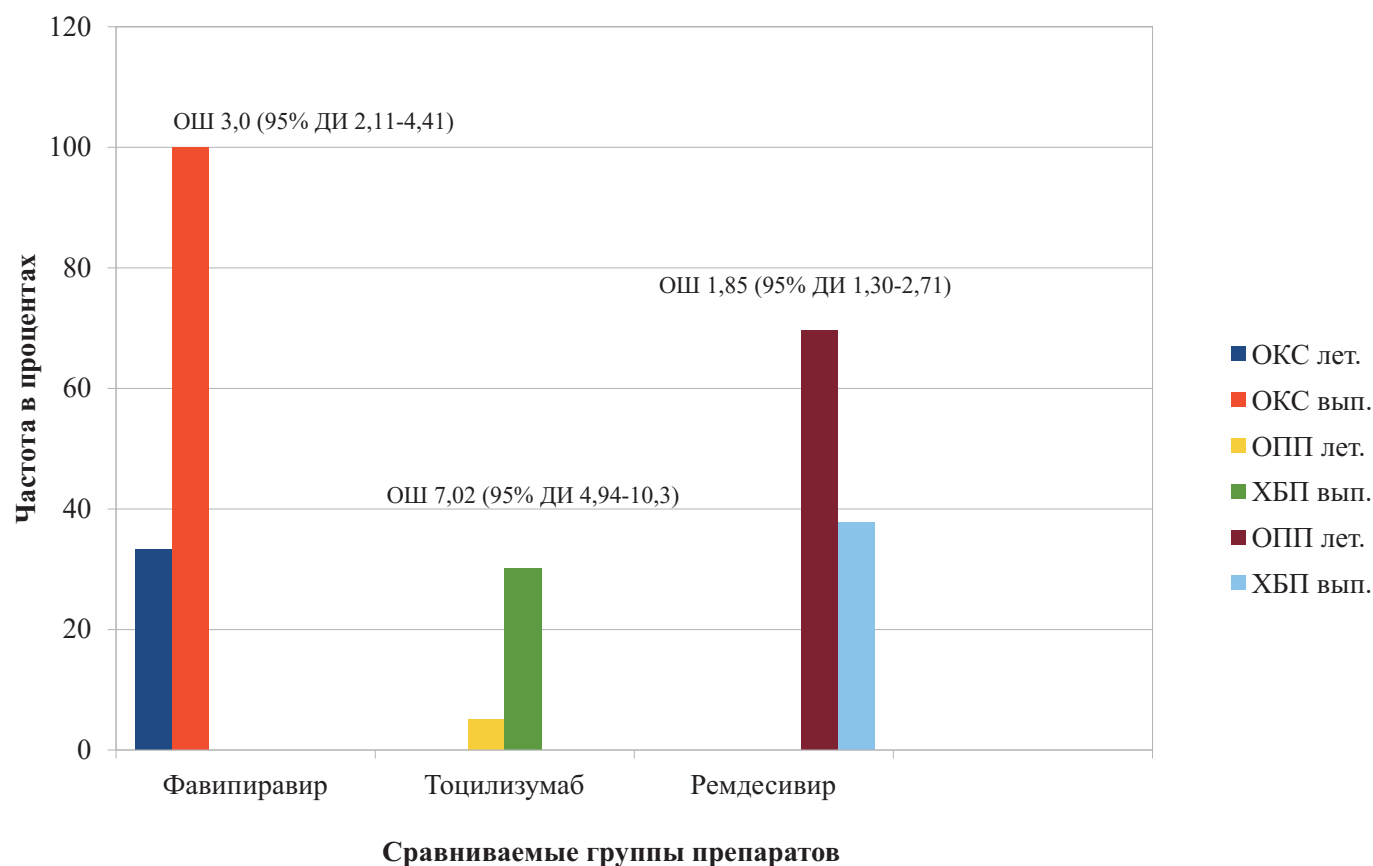


Рис. Сравнение частоты (в %) противовирусной терапии препаратами фавипиравир в 2-х группах пациентов с острым коронарным синдромом умерших и выписанных (ОКС лет. и вып.), ремдесивиром в 2-х группах пациентов с острым почечным повреждением и хронической болезнью почек умерших и выписанных (ОПП лет. и ХБП вып.) и тоцилизумабом и значения показателя отношения шансов (ОШ) 95 % доверительного интервала в сравниваемых группах

Fig. Comparison of the frequency (in %) of antiviral therapy with favipiravir in 2 groups of patients with acute coronary syndrome, deceased and discharged (ACS aged 18 and discharged), remdesivir in 2 groups of patients with acute kidney injury and chronic kidney disease, deceased and discharged (AKI aged 18 and CKD discharged) and tocilizumab and the values of the odds ratio (OR) 95 % confidence interval in the compared groups

Обсуждение / Discussion

В данном исследовании, в разделе по оценке эффективности и безопасности проводимой у пациентов с COVID-19 в стационаре базовой и симптоматической медикаментозной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда, в том числе при проведении противовирусной терапии, нами было отмечено, что с применением препарата фавипиравира был связан меньший риск развития летальных исходов у пациентов с ОИМ. Из чего можно предполагать наличие у препарата свойств положительного влияния не только на процессы вирусного воспале-

ния, но и способность оказывать кардиопротективное действие и уменьшать выраженность поражения миокарда при COVID-19. Наличие таких свойств у препарата в доковидный период не было известно. По данным фармацевтических справочников (Регистр лекарственных средств России, 2020–2024 гг., справочник лекарственных средств Видаль, 2024 г.), фавипиравир является пролекарством, активный клеточный метаболит которого рибозилтрифосфат фавипиравира — обладает механизмом действия не известным у других противовирусных препаратов, синтезированных на основе нуклеозидов или их аналогов, поскольку включает в себя этап фос-

форибозилирования псевдонуклеинового пиразинового основания [10, 11]. На этом основании было предположено участие препарата в процессах окислительного фосфорилирования и энергетического обеспечения миоцитов и положительное влияние на трофику миокарда [12, 13]. В последующий период времени, в целой серии клинических исследований в 2020–2022 годах были получены доказательства эффективности фавипиравира в терапии COVID-19. При своевременном начале курса терапии препарат достоверно увеличивал выживаемость пациентов, снижал вирусную нагрузку, уменьшал необходимость искусственной вентиляции лёгких и длительность пребывания в стационаре [14, 15]. В то же время в клинических условиях у препарата наблюдался ряд побочных эффектов и как для большинства других противовирусных препаратов, поэтому приём фавипиравира не рекомендован во время беременности [16, 17].

Ближайшими нуклеозидными аналогами фавипиравира по механизму действия, разрешёнными для терапии COVID-19 в России и ряде других стран, являются препараты ремдесивир и молнупиравир [13, 18]. В данной работе мы установили, что с применением препарата ремдесивир у пациентов COVID-19 с почечными повреждениями и дисфункциями могло быть связано его нефротоксическое действие и негативное влияние на исход заболевания, которое не зависело от дозы и длительности назначения препарата. Он достоверно более часто назначался в группах умерших пациентов с ковид-19 и ОПП, по сравнению с выжившими пациентами имевшими признаки дисфункции и хронической патологии почек. В группах пациентов с COVID-19 и ОКС эти различия были менее выраженными, но статистически значимыми, что может быть связано с меньшей выраженностью нефротоксических эффектов препарата у коронарных пациентов с исходно интактной почечной функцией.

В имеющейся фармацевтической литературе последнего периода не исключается участие препарата в развитии печёночно-почечной недостаточности у человека. Установлено, что ремдесивир в неизменном виде мало выводится с мочой, но его основной метаболит GS-441524 экскретируется почками, и содержание метаболитов в плазме теоретически может увеличиваться у пациентов с нарушением их функции. Вспомогательное вещество бетадекса сульфобутилат натрия выводится почками и накапливается у пациентов со сниженной функцией почек. По этой причине препарат ремдесивир не рекомендуется назначать пациентам с расчёт-

ной скоростью клубочковой фильтрации (pCKF) <30 мл/мин/1,73 м² (Википедия, 2024 г.). В таком аспекте вопрос о возможности и безопасности используемых доз препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19 и ХБП, видимо, требует дальнейшего изучения.

В проведённом нами исследовании, при сопоставлении данных о частоте, дозах и длительности применения в группах выписанных и умерших в стационаре пациентов с COVID-19 и пневмонией 11 изученных противовирусных препаратов, ни у одного из этих аналогов нуклеозидов и моноклональных антител не было отмечено связи с негативными исходами у пациентов с ОКС (за исключением АН ремдесивира), но суммарная частота назначения противовирусных препаратов из группы моноклональных антител (мАТ) была существенно выше в случаях развития летальных исходов в стационаре, а выжившим и выписанным из стационара пациентам с ОИМ, перенёвшим операцию ЧКВ такая терапия назначалась на 30 % реже. Из полученных данных следует, что позитивное влияние на течение и исходы этой вирусной инфекции при остром коронарном повреждении способны оказывать противовирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов (конкретно фавипиравир), а эффективность и безопасность применения моноклональных антител нуждается в дальнейшем изучении.

Немногочисленные рандомизированные исследования по применению и оценке эффективности препаратов мАТ со свойствами антагонистов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 за последний 5-летний период в доступных информационных базах представлены в основном публикациями фрагментов норвежского исследования ASSAIL–MI *Anstensrud AK et al.* (2019 г.) у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, которым проводилась инструментальная коронарная реперфузия и инфузия ингибитора интерлейкина 6 — тоцилизумаба [19]. В работе было показано, что эта терапия ассоциировалась с лучшей сохранностью жизнеспособности миокарда в сравнении с плацебо. Микроваскулярный коронарный тромбоз был менее выраженным в группе пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, но существенной разницы в размерах конечного инфаркта между тоцилизумабом и плацебо исследователями выявлено не было [19–21].

В нашем исследовании только при применении этого противовирусного препарата из группы мАТ — антагониста рецепторов интерлейкина-6 —

наблюдались признаки увеличения выживаемости пациентов с COVID-19 и полиорганными повреждениями, в том числе с острым почечным повреждением, ОИМ и пневмонией.

По данным литературы положительное влияние на прогноз заболевания при лечении препаратами этой группы стационарных пациентов было отмечено ранее в ряде рандомизированных исследований по лечению тяжёлых пациентов с COVID-19 и полиорганными повреждениями антагонистами рецепторов интерлейкина-6 из группы мАТ. Но влияние терапии на состояние миокарда и почечной функции пациентов в них не анализировалось. Так в международном, многофакторном, рандомизированном исследовании REMAP-CAP опубликованном исследователями из больницы Св. Марии (Лондон, Англия) *Gordon A. C. et al.* (2021 г.), оценивались эффективность комбинации препаратов мАТ тоцилизумаба и сарилумаба у тяжёлых стационарных взрослых пациентов с осложнённым органной недостаточностью течением COVID-19, в течение 24 часов после начала органной поддержки в отделении интенсивной терапии (ОИТ). По его результатам был сделан вывод, что у стационарных пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, получающих органную поддержку в отделениях интенсивной терапии, лечение антагонистами рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумабом и сарилумабом улучшало его результаты, включая и статистику выживаемости [22].

Оценка эффективности препарата мАТ тоцилизумаба у взрослых пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар с органными изменениями, симптоматикой гипоксии и признаками системного воспаления, также была целью британского рандомизированного исследования RECOVERY (рандомизированная оценка терапии COVID-19). По его результатам авторами был сделан вывод, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 с гипоксией и признаками системного воспаления терапия препаратом мАТ тоцилизумабом сопровождалась улучшением показателей выживаемости и ряда других клинических исходов [23].

По данным рандомизированного многоцентрового исследования COVACTA по оценке эффективности и безопасности применения препарата у стационарных пациентов с COVID-19 при тяжёлом

остром респираторном синдроме препарата, в котором было изучено его влияние на элиминацию и гуморальный ответ вызванный коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Тоцилизумаб не снижал 28-дневную смертность, но сократил сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии стационара [24, 25].

В большинстве случаев препараты мАТ со свойствами антагонистов рецепторов интерлейкина-6 (анти-ИЛ-6 мАТ) показаны при тяжёлом течении ковид-19 и клинической картине развёрнутого цитокинового шторма. В 2023 году в рекомендациях ВОЗ [26] и Национального института здравоохранения Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) в качестве единственного анти-ИЛ-6 мАТ был назван тоцилизумаб, а в документе Национального института здоровья США [27] и в австралийских рекомендациях два препарата анти-ИЛ-6 мАТ — тоцилизумаб и сарилумаб [28], (цит. по [29]).

Заключение / Conclusion

В проведённом нами исследовании установлено, что пациентам COVID-19 с ОКС и ОИМ в группах с различными исходами заболевания, противовирусная терапия в стационаре назначалась достоверно реже, в среднем на 22 %, чем в группах сравнения у пациентов без признаков острой коронарной патологии. Признаков негативного влияния применённых противовирусных препаратов из групп мАТ и АН, кроме ремдесивира, на исходы острого инфаркта миокарда в данном исследовании выявлено не было. Возможное кардио- и нефропротективное действие были отмечено при лечении пациентов с ОКС и с ОПП противовирусным препаратом аналогом нуклеозидов фавипиравиром. Положительное влияние на показатели выживаемости пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией, на фоне почечного повреждения, было установлено при применении препарата мАТ антагониста рецепторов интерлейкина-6 — тоцилизумаба. Нефротоксическое действие, из всего перечня применённых противовирусных препаратов, отмечено только при применении аналогов нуклеозидов препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19 с почечной дисфункцией различного генеза и в меньшей степени при ОИМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 71 им. М. Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Евсиков Евгений Михайлович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

Чобанян Маргарита Артуровна — аспирант кафедры клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

Варданян Аргисhti Гагикович — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work. All the authors read and approved the final version of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; Zhadkevich City Clinical Hospital № 71, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

RSCI SPIN-code: 9056-1948

Evgeny M. Evsikov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow, Russian Federation

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

Margarita A. Chobanyan — Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Pharmacology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

Argishti G. Vardanyan — assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Список литературы / References

- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):848. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722.
- Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, et al. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Sep-Oct;63(5):682-689. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
- Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

- Версия 15 (02.22.2022). МЗ РФ. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (02.22.2022). The Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)].
4. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3):3801. (In Russ.)].
 5. Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О., и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). *Кардиология*. 2021;61(9):20-32. Doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1680. [Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Konradi A.O., et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.)].
 6. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI). *Российский кардиологический журнал*. 2015;2(118): 5-81. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-5-81>. [ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization 2014. The Working Group on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardiothoracic Surgeons (EACTS). Developed with the participation of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 2 (118): 5–81. (In Russ.)].
 7. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
 8. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(2s1):3-16. Doi: 10.15829/1560-4071-2013-2s1-3-16 [The third universal definition of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2s1):3-16.].
 9. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
 10. Peng Q, Peng R, Yuan B, et al. Structural Basis of SARS-CoV-2 Polymerase Inhibition by Favipiravir. *Innovation (Camb)*. 2021 Feb 28;2(1): 100080. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100080.
 11. Latosińska M, Latosińska JN. Favipiravir Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase, Combined Quantum Chemical Modeling, Quantitative Structure-Property Relationship, and Molecular Docking Study. *Molecules*. 2024 Jan 16;29(2):441. doi: 10.3390/molecules29020441.
 12. Gunaydin-Akyildiz A, Aksoy N, Boran T, et al. Favipiravir induces oxidative stress and genotoxicity in cardiac and skin cells. *Toxicol Lett*. 2022 Dec 1;371:9-16. doi: 10.1016/j.toxlet.2022.09.011.
 13. Wang Y, Li P, Rajpoot S, et al. Comparative assessment of favipiravir and remdesivir against human coronavirus NL63 in molecular docking and cell culture models. *Sci Rep*. 2021 Dec 6;11(1):23465. doi: 10.1038/s41598-021-02972-y.
 14. Agrawal U, Raju R, Udawadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020 Oct; 76(4):370-376. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004.
 15. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:501-508. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
 16. Tirmikçioglu Z. Favipiravir exposure and pregnancy outcome of COVID-19 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Jan;268: 110-115. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.001.
 17. Ertem O, Guner O, Incir C, et al. The outcomes of favipiravir exposure in pregnancy: a case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 May;307(5):1385-1395. doi: 10.1007/s00404-022-06615-z.
 18. Dufour I, Devresse A, Scohy A, et al. Safety and efficiency of molnupiravir for COVID-19 patients with advanced chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2023 Mar;42(2):275-278. doi: 10.23876/j.krcp.22.194.
 19. Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, et al. Rationale for the ASSAIL-MI-trial: a randomised controlled trial designed to assess the effect of tocilizumab on myocardial salvage in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Open Heart*. 2019 Oct 15;6(2):e001108. doi: 10.1136/openhrt-2019-001108.
 20. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1845-1855. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.049.
 21. Huse C, Anstensrud AK, Michelsen AE, et al. Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *EBioMedicine*. 2022 Jun;80:104013. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104013.
 22. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
 23. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
 24. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
 25. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine*. 2022 May;47:101409. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101409.
 26. Clinical management of COVID-19: living guideline, June 2025. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/B09467> Режим доступа: 20.05.2026.
 27. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.cfp.org/files/covid19treatmentguidelines.pdf>. Режим доступа: 20.05.2026.
 28. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Available at <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>. Режим доступа: 20.05.2026.
 29. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):4-16. Doi: 10.37489/2588-0519-2024-1-4-16. EDN: DSVZBR. [Zyryanov S.K., Butranova O.I., Abramova A.A. Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive anti-inflammatory therapy for COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):4-16. (In Russ.)].