

УДК 615.038, 615.036.8

doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-11

Оценка терапии препаратом нирматрелвир + ритонавир в амбулаторных условиях у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести

Т. М. Левина¹, Л. Н. Хохлова², Н. В. Куркина³

^{1,2,3}Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет, Саранск, Россия

¹tmlevina@mail.ru, ²hohluda@yandex.ru, ³nadya.kurckina@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Коронавирусная инфекция может провоцировать целый ряд заболеваний – от острой респираторной инфекции до острого респираторного дистресс-синдрома. По мере мутации вируса рекомендации по лечению изменяются, чтобы отразить максимально безопасные и эффективные методы лечения. Комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир входит в перечень возможных лекарственных препаратов для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения заболевания у взрослых в качестве этиотропной терапии. Существуют данные, свидетельствующие о снижении риска госпитализации на фоне приема данного препарата. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата нирматрелвира в сочетании с ритонавиром. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты ($n = 68$) в возрасте от 18 до 80 лет с симптомами COVID-19 и положительным результатом лабораторного исследования давностью не более 5 дней. Участники рандомизировались на две группы. Первая группа пациентов принимала комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир в течение 5 дней. Вторая группа участников принимала стандартную терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. *Результаты.* В группе пациенты, которые принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир не было зарегистрировано прогрессирования заболевания до тяжелого течения и ни единого случая ухудшения клинического состояния. Часть пациентов, получавших комбинированный препарат, достигла полного клинического выздоровления уже к 6–7-му дню от начала терапии. Полученные результаты показали эффективность комбинированного препарата более чем в 2 раза по сравнению со стандартной терапией. *Выводы.* Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения комбинированного препарата, который обеспечивает более эффективную элиминацию вируса, эффективно влияет на разрешение клинической симптоматики и снижает риск развития осложнений.

Ключевые слова: комбинированный препарат нирматрелвир в сочетании с ритонавиром, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, этиотропная терапия

Для цитирования: Левина Т. М., Хохлова Л. Н., Куркина Н. В. Оценка терапии препаратом нирматрелвир + ритонавир в амбулаторных условиях у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести // Известия высших учебных заведе-

Evaluation of nirmatrelvir + ritonavir therapy in patients with mild to moderate COVID-19

T.M. Levina¹, L.N. Khokhlova², N.V. Kurkina³

^{1,2,3}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹tmlevina@mail.ru, ²hohluda@yandex.ru, ³nadya.kurckina@yandex.ru

Abstract. *Background.* Coronavirus infection can provoke a number of diseases, ranging from acute respiratory infection to acute respiratory distress syndrome. As the virus mutates, treatment recommendations change to reflect the safest and most effective treatments available. The combined drug nirmatrelvir + ritonavir is included in the list of possible drugs for the treatment of mild and moderate COVID-19 in adults as an etiotropic therapy. There is evidence to reduce the risk of hospitalization while taking this drug. The purpose of the study is to evaluate the efficacy and safety of the combination drug nirmatrelvir in combination with ritonavir. *Materials and methods.* The study involved outpatients (n=68), aged 18 to 80 years, with symptoms of COVID-19 and a positive laboratory test result no more than 5 days old. The participants were randomized into two groups. The first group of patients took the combined drug nirmatrelvir + ritonavir for 5 days. The second group of participants received standard therapy in accordance with the interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of COVID-19. *Results.* Patients who took the combination drug nirmatrelvir + ritonavir did not have disease progression to a severe course. Also, in the group that took the combined drug nirmatrelvir + ritonavir, there was not a single case of worsening clinical condition. Some patients treated with the combination drug achieved complete clinical recovery by the 6-7th day from the start of therapy. The results obtained showed the effectiveness of the combined drug more than 2 times compared with standard therapy. *Conclusions.* The obtained results testify to the effectiveness of the use of the combined preparation, providing more effective elimination of the virus, effectively affecting the resolution of clinical symptoms and reducing the risk of complications.

Keywords: combination drug nirmatrelvir in combination with ritonavir, new coronavirus infection, COVID-19, etiotropic therapy

For citation: Levina T.M., Khokhlova L.N., Kurkina N.V. Evaluation of nirmatrelvir + ritonavir therapy in patients with mild to moderate COVID-19. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(4):101–111. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-4-11

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения по состоянию на февраль 2023 г. пандемия COVID-19 вызвала 758 390 564 подтвержденных случаев заболевания и 6 859 093 смертей во всем мире. COVID-19 является высококонтагиозным инфекционным заболеванием, вызываемым РНК-вирусом SARS-CoV-2 [1]. COVID-19 превосходит все другие нозологии, внося весомый вклад в общую смертность населения [2]. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) увеличивает вероятность развития летального исхода более чем в 10 раз [3].

Люди всех возрастов подвержены риску заражения этой инфекцией. Тем не менее пациенты старше 60 лет и пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями (хронические заболевания легких, почек, сердечно-сосудис-

тые заболевания, сахарный диабет, ожирение, курение, онкологические заболевания и др.) имеют повышенный риск развития тяжелой инфекции COVID-19 [4]. Процент больных с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, был в шесть раз выше среди пациентов с уже имеющимися заболеваниями, чем у пациентов без сопутствующей патологии [5].

В результате многочисленных клинических исследований удалось добиться значительного прогресса в понимании SARS-CoV-2 [6]. Но по-прежнему наблюдаются вспышки этого вирусного заболевания, которые обусловлены появлением мутантных вариантов вируса. SARS-CoV-2 как представитель РНК-вирусов характеризуется высокой частотой мутаций, которая управляет вариативностью генома и эволюцией вируса, что позволяет избегать иммунного ответа макроорганизма, оказывать влияние на патогенность вируса, изменять клиническое течение заболевания, формировать лекарственную резистентность [7]. По мере мутации вируса рекомендации по лечению изменяются для выбора наиболее эффективного метода лечения.

Этиотропное лечение более эффективно на этапе репликации вируса [8]. Молнупиравир, фавипиравир, нирматрелвир/ритонавир и ремдесивир обладают наибольшей доказательной базой эффективности и безопасности [9]. Несмотря на это, продолжается активный поиск новых безопасных и эффективных этиотропных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции, осуществляется сбор и анализ пострегистрационных данных о препаратах, которые на настоящий момент уже применяются в клинической практике.

Одним из высокоэффективных и безопасных препаратов является комбинация нирматрелвира с ритонавиром. Ранее проведенные исследования на животных моделях, показавшие высокую достоверность полученных результатов, продемонстрировали, что нирматрелвир останавливает распространение COVID-19, а ритонавир снижает его метаболизм и поддерживает терапевтическую концентрацию в плазме крови. Новая коронавирусная инфекция претерпевает частые мутации, и нирматрелвир оказывает эффективное противовирусное действие в отношении вариантов и мутаций коронавируса [10].

Комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир был разрешен к применению для лечения пациентов с легкой и умеренной тяжестью течения с положительным результатом прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2. На основании исследования EPIC-HR, в котором принимали участие 2246 взрослых пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, подтверждена эффективность и безопасность использования нирматрелвира в сочетании с ритонавиром для лечения пациентов с COVID-19. Также было достоверно зафиксировано снижение риска госпитализации. Использование данного препарата дополнительно снизило вирусную нагрузку SARS-CoV-2 на 5-й день в 10 раз по сравнению с плацебо [1].

Для оценки степени эффективности, переносимости и безопасности нирматрелвира в сочетании с ритонавиром нами было отобрано 68 пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости комбинированного препарата нирматрелвира в сочетании с ритонавиром у взрослых амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проходило с 01.03.2022 по 15.10.2022 на базе ГБУЗ РМ «Поликлиника № 2». В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты обоего пола ($n = 68$), вакцинированные и не вакцинированные от COVID-19, в возрасте от 18 до 80 лет включительно с клинической симптоматикой COVID-19 сроком не более 5 дней от начала заболевания и положительным результатом исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа сроком давности не более 5 дней. При подписании информированного согласия пациентам репродуктивного возраста рекомендовалось использовать надежные методы контрацепции в течение всего периода на момент исследования и в последующие 3 недели после его окончания. Не включались в исследование:

- пациенты, которые применяли противовирусные препараты в течение последних 10 дней;
- пациенты, имеющие непереносимость компонентов препарата;
- пациенты с симптомами тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания;
- пациенты с наличием печеночной и почечной недостаточности;
- пациенты с ВИЧ, вирусными гепатитами В и С, сифилисом, с алкогольной и наркотической зависимостью, с психическими патологиями;
- беременные или кормящие женщины.

После процедуры скрининга участники рандомизировались на две группы в соотношении 1:1. Для рандомизации был использован современный генератор случайных чисел.

Первая группа пациентов принимала комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир 300 мг + 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч в течение 5 дней в сочетании с патогенетической и симптоматической терапией согласно действующим временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Вторая группа пациентов принимала терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

На следующем этапе исследования были проведены экспресс-тесты для исключения беременности, ВИЧ, вирусных гепатитов В и С и сифилиса. Пациентам проводился обязательный физикальный осмотр (в том числе определение клинического статуса по категориальной порядковой шкале) на пяти визитах, и процедуры, в том числе обязательное исследование РНК SARS-CoV-2 на визитах до первого отрицательного результата.

Визиты пациента: 0 (этап скрининга, не более 48 ч); 1 (на 6–7-й день); 2 (11–12-й день); 3 (14–15-й день); 4 (21-й день); 5 (завершение исследования на 28-й день от начала исследования).

Первичным критерием эффективности являлось уменьшение количества пациентов с прогрессированием COVID-19 до более тяжелого течения (в виде утяжеления клинического статуса на 2 и более по категориальной порядковой шкале клинического улучшения течения COVID-19).

В качестве вторичных критериев эффективности рассматривались: изменение и частота ухудшений клинического статуса более чем на 1 категорию на последующих визитах по категориальной порядковой шкале клинического улучшения; процент пациентов с 0 категорией по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на последующих визитах; процент пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2; оценка выраженности симптомов при динамическом наблюдении по шкале оценки основных симптомов COVID-19.

Результаты и обсуждение

Из 68 пациентов 46 имели сопутствующую патологию – факторы риска, характерные для прогрессирования Covid-19 до более тяжелого течения, что составило 67,6 % от общего числа пациентов. Наиболее частой патологией были ожирение (32,3 %) и артериальная гипертензия (33,8 %). Остальные заболевания среди всех исследуемых встречались с частотой не более 6 %.

Первичный анализ показал, что те пациенты, которые принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир, не имели прогрессирования заболевания до тяжелого течения по сравнению с пациентами, которые получали стандартную терапию.

Для оценки изменений клинического состояния у пациентов обеих групп использовали категориальную шкалу клинического состояния пациента с COVID-19. Оценку проводили по процентной доле пациентов, достигших изменений по двум основным параметрам: (а) ухудшение на 1 и более категорию, (б) достижение категории 0.

Результаты анализа изменений клинического статуса показали, что в группе, в которой пациенты принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир, не было зарегистрировано ни единого случая ухудшения клинического состояния к моменту проведения первого визита на 6–7-е сут исследования. Примечательно, что 23,7 % пациентов, получавших комбинированный препарат, достигли полного клинического выздоровления уже к 6–7-м сут от начала терапии, перейдя в категорию 0, а в группе сравнения этот показатель составил 10,5 %. Полученный результат показал эффективность комбинированного препарата более чем в 2 раза по сравнению со стандартной терапией. В группе сравнения, пациенты которой получали стандартную терапию, в 2,6 % регистрировалось ухудшение на 1 категорию по шкале клинического состояния.

Полная элиминация вируса к 6–7-м сут наблюдения наступила у 86,84 % (33 из 38) пациентов в группе, в которой принимали комбинированный препарат нирматрелвир + ритонавир, против 65,79 % (25 из 38) пациентов в группе стандартной терапии. За весь период наблюдения у участников не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Клинический случай

Пациентка П., 47 лет, находилась на амбулаторном лечении с 11.04.2022 по 23.04.2022 с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», экспресс-тест и ПНК SARS-CoV-2 (методом амплификации нуклеиновых кислот), подтвержденная от 11.04.2022, легкой степени. ОРВИ лег-

кой степени. Гипертоническая болезнь – II стадия. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск 3 (высокий). Гипертрофия левого желудочка.

Обратилась за медицинской помощью 11.04.2022 с жалобами на боли в горле, сухой кашель, заложенность носа, повышение температуры тела до 37,8 °С, потливость, головную боль, боль в мышцах, отсутствие обоняния, нарушение вкуса, общую слабость. Заболела 10.04.2022, когда появились указанные симптомы.

Из анамнеза: повышение артериального давления отмечается с 2018 г. до 165/90 мм рт.ст. Пациентка постоянно принимает амлодипин 5 мг и периндоприл 8 мг. В течение последнего года достигнуты целевые уровни артериального давления (АД). Привита от COVID-19 (вакцина «Спутник Лайт») 17.01.2022.

Общее состояние ближе к удовлетворительному. В сознании. Положение активное. Телосложение правильное. Температура тела 37,8 °С. Индекс массы тела 24,82 кг/м². Носовое дыхание затруднено. Аносмия. Снижение вкусовой чувствительности. В зеве гиперемия небных дужек. Язык чистый, влажный. Кожные покровы обычной окраски, повышенной влажности. Лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка нормостенической формы. Перкуторный звук: ясный легочный. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания 19 уд/мин SpO₂ 98 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин, АД 125/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из под края правой реберной дуги.

Мазок из носоглотки на антиген SARS-CoV-2 иммунохроматографическим методом (экспресс-метод) от 11.04.2022 – положительный. Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 (с применением МАНК) – положительный от 11.04.2022. В общем анализе крови лимфоцитоз и ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В биохимическом анализе крови – повышение уровня С-реактивного белка (СРБ).

Общий анализ крови от 11.04.2022: Нв – 128 г/л; Эр. – $5,2 \times 10^{12}$ /л, Нт – 43 %, тромбоциты – 275×10^9 /л, Le – $8,5 \times 10^9$ /л: с – 51 %, л – 43 %, м – 6 %, э – 0 %, СОЭ – 16 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 11.04.2022: общий белок – 75 г/л, билирубин – 6,2 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 16 Ед/л, аспаргатаминотрансфераза (АСТ) – 21 Ед/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, креатинин – 65 мкмоль/л (определение скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы СКД-ЕРІ 98 мл/мин/1,73м²), глюкоза крови – 4,6 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 109 ед/л, СРБ – 14 мг/л.

Анализ мочи от 11.04.2022: удельный вес – 1016, рН – 5,6 ед., белок – 0, глюкоза 0, эритроциты – 0, лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

ЭКГ от 11.04.2022: ритм синусовый, правильный, с ЧСС 84 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Проведено лечение: режим домашний, обильное щелочное питье, с этиотропной целью – нирматрелвир + ритонавир, 300 мг + 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки с интервалом 12 ± 2 ч в течение 5 дней; с иммуномодулирующей целью – гриппферон 10000 МЕ/мл по 3 капли 5 раз в сутки в каж-

дый носовой ход в течение 7 дней; с муколитической целью – лазолван по 4 мл 3 раза в сутки; местно с противовоспалительной целью – раствор Тантум верде для полоскания горла по 15 мл 3 раза в день; с жаропонижающей целью – парацетамол 500 мг при повышении температуры тела выше 38,5 °С. С антигипертензивной целью пациентка продолжала принимать амлодипин 5 мг в сутки и периндоприл 8 мг в сутки.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: через 72 ч от начала терапии температура тела нормализовалась; потливость, боль в горле не беспокоят; уменьшились заложенность носа и сухой кашель; восстановилось обоняние. На 4-е сут появилось ощущение вкуса.

На 6-е сут при объективном осмотре: общее состояние пациентки удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Перкуторный звук: ясный легочный. Дыхание в легких жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 16 уд/мин. SpO₂ – 98 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений – 68 уд/мин. АД – 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. В клиническом анализе крови и биохимическом анализе крови не выявлено отклонений, все показатели – в пределах референсных значений, мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 МАНК – отрицательный.

Общий анализ крови от 17.04.2022: Нв – 130 г/л; Эр. – $5,2 \times 10^{12}$ /л, Нт – 42 %, тромбоциты – 263×10^9 /л, Le – $6,9 \times 10^9$ /л: с – 68 %, л – 24 %, м – 8 %, б – 0 %, э – 0 %, СОЭ – 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 17.04.2022: общий белок – 73 г/л, билирубин – 7,4 мкмоль/л, АЛТ – 17 ед/л, АСТ – 20 ед/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, креатинин – 64 мкмоль/л, сахар крови – 4,8 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 102 ед/л, СРБ – 2 мг/л.

Анализ мочи от 17.04.2022: удельный вес – 1018, рН – 5,6 ед., белок – 0, глюкоза – 0, эритроциты – 0, лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

Мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 МАНК от 17.04.2022 – отрицательный.

На 11-й день лечения при объективном осмотре не выявлено отклонений от нормы. SpO₂ – 98 %. При повторном исследовании клинического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи – все показатели находились в пределах референсных значений. Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 также был отрицательным, при проведении ЭКГ дополнительных изменений не выявлено.

Анализ крови от 21.04.2022: Нв – 132 г/л; Эр. – $5,3 \times 10^{12}$ /л, Нт – 39 %, тромбоциты – 259×10^9 /л, Le – $6,8 \times 10^9$ /л: с – 67 %, л – 26 %, м – 7 %, э – 0 %, СОЭ – 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 21.04.2022: общий белок – 72 г/л, билирубин – 8,5 мкмоль/л, АЛТ – 16 ед/л, АСТ – 23 Ед/л, мочевины – 5,9 ммоль/л, креатинин – 65 мкмоль/л, сахар крови – 4,5 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 101 ед/л, СРБ – 0 мг/л.

Анализ мочи от 21.04.2022: удельный вес – 1020, рН – 5,6 ед., белок – 0 г/л, глюкоза – 0, эритроциты – 0 поле зрения, лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

Мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 МАНК от 21.04.2022 – отрицательный. На ЭКГ от 21.04.2022 без динамики.

Пациентка имеет по шкале оценки переносимости исследуемого препарата Лайкерта 0 баллов, что соответствует хорошей переносимости, поскольку при физикальном осмотре в динамике не были выявлены какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения, данные лабораторного обследования не выходят за пределы норм референсных значений и отсутствуют нежелательные реакции.

Заключение

Использование комбинированного препарата показало соответствие первичным и вторичным критериям эффективности. На фоне приема данного препарата прогрессирование COVID-19 до более тяжелого течения не отмечалось. Препарат нирматрелвир + ритонавир показал эффективность более чем в 2 раза по сравнению со стандартной терапией.

Проведенное клиническое исследование отражает безопасность, эффективность и хорошую переносимость комбинированного препарата нирматрелвира в сочетании с ритонавиром у взрослых амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19. На фоне использования данного препарата не было выявлено нежелательных явлений, препарат достаточно хорошо переносился пациентами, клиническая симптоматика и лабораторные показатели разрешались достаточно быстро.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что комбинированный препарат обеспечивает более эффективную элиминацию вируса, эффективно влияет на разрешение клинической симптоматики и снижает риск развития осложнений у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести.

Список литературы

1. Жмеренецкий К. В., Сазонова Е. Н., Воронина Н. В. [и др.]. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-tolko-nauchnye-fakty> (дата обращения: 03.05.2023).
2. Дружинин П. В., Молчанова Е. В., Подлевских Ю. Л. Влияние пандемии COVID-19 на смертность населения российских регионов // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2021. № 7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-pandemii-covid-19-na-smertnost-naseleniya-rossiyskih-regionov> (дата обращения: 03.05.2023).
3. Бахитов В. В., Алиев С. Р., Марцинкевич В. М. [и др.]. Структура смертности пациентов амбулаторного центра в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-smertnosti-patsientov-ambulatornogo-tsentra-v-period-pandemii-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19> (дата обращения: 03.05.2023).
4. Биличенко Т. Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. № 5 (5). С. 237–244. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244
5. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД) // Кардиология. 2020. № 60 (11). С. 35–41. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1439

6. Малинникова Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. № 2 (33). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novaya-koronavirusnaya-infektsiya-segodnyashniy-vzglyad-na-pandemiyu-xxi-veka> (дата обращения: 03.05.2023).
7. Хайтович А. Б., Ермачкова П. А. Коронавирусные инфекции (мутации, генотипы) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnye-infektsii-mutatsii-genotipy>
8. Coopersmith C. M., Antonelli M., Bauer S. R. [et al.]. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness // Crit Care Med. 2021. Vol. 49 (4). P. 598–622. doi: 10.1097/CCM.0000000000004895 PMID: 33591008.
9. Земсков Д. Н., Балыкова Л. А., Радаева О. А. [и др.]. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19 // Фармация и фармакология. 2022. Vol. 10 (5). С. 432–445. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445
10. Балыкова Л. А., Селезнева Н. М., Горшенина Е. И. [и др.]. Современная направленная противовирусная терапия COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации, содержащей нирматрелвир и ритонавир // Фармация и фармакология. 2022. Vol. 10 (4). doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-4
11. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. [et al.]. EPIC-HR investigators. Oral nirmatrelvir for High-Risk, nonhospitalized adults with Covid-19 // N Engl J Med. 2022. Vol. 386 (15). P. 1397–1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542

References

1. Zhmerenetskiy K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V. et al. COVID-19: only scientific facts. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2020;(1). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-tolko-nauchnye-fakty> (accessed 03.05.2023).
2. Druzhinin P.V., Molchanova E.V., Podlevskikh Yu.L. The impact of the COVID-19 pandemic on the mortality rate of the population of Russian regions. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2021;(7). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-pandemii-covid-19-na-smertnost-naseleniya-rossiyskih-regionov> (accessed 03.05.2023).
3. Bakhitov V.V., Aliev S.R., Martsinkevich V.M. et al. Mortality structure of outpatient center patients during the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoj statistiki = Modern problems of health care and medical statistics*. 2022;(2). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-smernosti-patsientov-ambulatornogo-tsentra-v-period-pandemii-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19> (accessed 03.05.2023).
4. Bilichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 (research review). *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical review*. 2021;(5):237–244. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244
5. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How to evaluate the results of treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19)? Clinical Condition Assessment Scale (SHOCS-COVID). *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;(60):35–41. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
6. Malinnikova E.Yu. New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the 21st century. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Infectious diseases: News. Opinions. Education*. 2020;(2). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru>

- article/n/novaya-koronavirusnaya-infektsiya-segodnyashniy-vzglyad-na-pandemiyu-xxi-veka (accessed 03.05.2023).
7. Khaytovich A.B., Ermachkova P.A. Coronavirus infections (mutations, genotypes). *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;(1). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnye-infektsii-mutatsii-genotipy>
 8. Coopersmith C.M., Antonelli M., Bauer S.R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021;49(4):598–622. doi: 10.1097/CCM.0000000000004895 PMID: 33591008.
 9. Zemskov D.N., Balykova L.A., Radaeva O.A. et al. Current aspects of etiotropic therapy for COVID-19. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and pharmacology*. 2022;10(5):432–445. (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445
 10. Balykova L.A., Selezneva N.M., Gorshenina E.I. et al. Modern targeted antiviral therapy for COVID-19: results of a multicenter clinical study of the effectiveness and safety of a fixed combination containing nirmatrelvir and ritonavir. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and pharmacology*. 2022;10(4). (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-4
 11. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. et al. EPIC-HR investigators. Oral nirmatrelvir for High-Risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397–1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542

Информация об авторах / Information about the authors

Татьяна Михайловна Левина

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры госпитальной терапии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: tmlevina@mail.ru

Tat'yana M. Levina

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of hospital therapy,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Людмила Николаевна Хохлова

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры госпитальной терапии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: hohluda@yandex.ru

Lyudmila N. Khokhlova

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of hospital therapy,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Надежда Викторовна Куркина

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры госпитальной терапии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

Nadezhda V. Kurkina

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of hospital therapy,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya
street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 09.09.2023

Принята к публикации / Accepted 04.10.2023