



Екстрене застосування молнупіравіру покращує результати лікування пацієнтів із COVID-19 у рутинній практиці: результати ретроспективного когортного дослідження

Під час пандемії COVID-19 різні препарати були перепрофільовані або розроблені для лікування пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. У грудні 2021 року два пероральні противірусні препарати – молнупіравір і підсилений ритонавіром нірматрелвір – отримали від Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозвіл на екстрене застосування (Emergency Use Authorization – EUA) для лікування негоспіталізованих пацієнтів із легким і помірно тяжким перебігом COVID-19, які мають ризик прогресування до тяжкого захворювання. Таке рішення було прийнято, щоб знизити навантаження на системи охорони здоров'я шляхом зменшення потреби в госпіталізації та смертності пацієнтів групи ризику [1, 2].

Нещодавно в ретроспективному когортному дослідженні, проведеному на базі лікарень Гонконгу, були отримані перші докази ефективності молнупіравіру та нірматрелвіру/ритонавіру в умовах рутинної практики. Дослідження Wong і співавт. мало на меті оцінити клінічні та вірусологічні наслідки, пов'язані із застосуванням молнупіравіру або нірматрелвіру/ритонавіру в госпіталізованих пацієнтів із легкою та помірно тяжкою формою COVID-19 під час хвилі пандемії, на якій домінував субваріант омікрон BA.2 [3].

Методи

Автори проаналізували дані загальнотериторіальної ретроспективної когорти пацієнтів у Гонконзі, які були госпіталізовані з підтвердженим діагнозом інфекції SARS-CoV-2. Хоча зазначені противірусні засоби наразі дозволені для застосування лише в негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19, це дослідження зосередилося на вивченні їхньої ефективності в госпіталізованих хворих на COVID-19, які не потребували кисневої терапії при надходженні. Це пов'язано з організаційними особливостями надання медичної допомоги в Китаї, де кожна особа з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 або з підозрою на таку інфекцію з міркувань епідеміологічної безпеки підлягає госпіталізації в ізоляційній стаціонар незалежно від тяжкості перебігу захворювання. Дані були отримані з госпітального управління, департаменту охорони здоров'я та реєстру смертності Гонконгу. Когорта складалася з пацієнтів із позитивними результатами полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (РЧ-ПЛР) або швидкого тесту на антиген на інфекцію SARS-CoV-2, які були поміщені в палати-ізолятори місцевих державних лікарень у період із 26 лютого по 26 квітня 2022 року. Пацієнтів включали в дослідження, якщо вони надходили до лікарні протягом 3 днів до або після підтвердження діагнозу COVID-19. Не включали тих пацієнтів, які були госпіталізовані пізніше ніж через 5 днів після появи симптомів, віком до 18 років, мали анамнез перорального противірусного лікування до госпіталізації, потребували кисневої підтримки, мали протипоказання до застосування нірматрелвіру/ритонавіру, ниркову або тяжку печінкову недостатність.

Пацієнти з COVID-19 без кисневої терапії, які отримували раннє лікування молнупіравіром або нірматрелвіром/ритонавіром у державних лікарнях протягом періоду спостереження, були визначені як такі, що підлягали лікуванню. Їхні дані порівнювали з відповідними даними учасників контрольних груп, до яких підбирали пацієнтів зі схожими характеристиками за відповідністю балів схильності у співвідношенні 1:1.

Первинним результатом була смерть від усіх причин. Також аналізували такі вторинні результати:

- комбіновану кінцеву точку прогресування захворювання (яка включала смерть від усіх причин, початок інвазивної механічної вентиляції легень, госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) або виникнення потреби в кисневій терапії);
- кожен із вищезазначених компонентів кінцевої точки прогресування захворювання;
- час досягнення низького вірусного навантаження (порогове значення циклу РЧ-ПЛР ≥ 30).

Для кожного результату були розраховані показники частоти та відношення ризиків (ВР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) за допомогою регресійних моделей Кокса.

Результати

Було ідентифіковано 40 776 пацієнтів, госпіталізованих з інфекцією SARS-CoV-2 протягом періоду дослідження, із середнім періодом спостереження 41,3 дня (загалом 925 713 пацієнто-днів). Після виключення невідповідних пацієнтів і зіставлення балів схильності включили 1856 отримувачів молнупіравіру та 1856 відповідних пацієнтів контрольної групи, а також 890 отримувачів нірматрелвіру/ритонавіру та 890 відповідних контрольних осіб.

Середній час від появи симптомів до початку прийому пероральних противірусних препаратів становив 1 день (міжквартильний діапазон від 1 до 3 днів). Загалом 1795 (96,7%) отримувачів молнупіравіру приймали по 800 мг молнупіравіру двічі на день протягом 5 днів; 880 (98,9%) отримувачів нірматрелвіру/ритонавіру завершили 5-денний режим прийому 300 мг нірматрелвіру і 100 мг ритонавіру двічі на день.

Нижчий ризик смерті від усіх причин спостерігався в тих, хто отримував молнупіравір: 19,98 події на 10 000 пацієнто-днів (95% ДІ 16,91-23,45) порівняно з 38,07 події на 10 000 пацієнто-днів у контрольній групі (ВР 0,48; 95% ДІ 0,40-0,59; $p < 0,0001$). Нижчий ризик смерті від усіх причин спостерігався і в учасників групи нірматрелвіру/ритонавіру: 10,28 події на 10 000 пацієнто-днів порівняно з контрольною групою (26,47 події на 10 000 днів; ВР 0,34; 95% ДІ 0,23-0,50; $p < 0,0001$). Крім того, пацієнти, які отримували пероральні противірусні препарати, також мали нижчий ризик комбінованого результату прогресування захворювання: для когорти молнупіравіру ВР 0,60 (95% ДІ 0,52-0,69; $p < 0,0001$), для когорти нірматрелвіру/ритонавіру ВР 0,57 (95% ДІ 0,45-0,72; $p < 0,0001$) порівняно з контролем.

Пероральні противірусні препарати зменшували потребу в кисневій терапії: в когорті молнупіравіру ВР 0,69 (0,57-0,83; $p = 0,0001$), у когорті нірматрелвіру/ритонавіру ВР 0,73 (0,54-0,97; $p = 0,032$) порівняно з контролем. Час досягнення низького вірусного навантаження був значно коротшим серед отримувачів пероральних противірусних препаратів, ніж у відповідних контрольних групах: в когорті молнупіравіру ВР 1,38 (95% ДІ 1,15-1,64; $p = 0,0005$), у когорті нірматрелвіру/ритонавіру ВР 1,38 (1,07-1,79; $p = 0,013$). Статистично значимих відмінностей у початку інвазивної вентиляції легень і госпіталізації у ВІТ не виявлено.

Інтерпретація результатів та практичне впровадження отриманих доказів

Як зазначили автори, це перше дослідження, в якому вивчено застосування пероральних противірусних препаратів в умовах рутинної практики під час хвилі пандемії з домінуванням варіанта омікрон SARS-CoV-2. Ранній початок прийому пероральних противірусних препаратів протягом двох днів після госпіталізації був пов'язаний зі значно нижчими ризиками смерті від усіх причин і прогресування захворювання, а також із досягненням низького вірусного навантаження швидше, ніж у відповідних контрольних групах. Прийом пероральних противірусних препаратів був пов'язаний і зі зниженою потребою в кисневій терапії.

У чинних рекомендаціях надано перевагу призначенню пероральних противірусних препаратів тим, хто не потребує додаткового кисню, але має ризик прогресування захворювання. Когорта дослідження Wong і співавт. відображала саме таку модель призначення в реальній клінічній практиці. Вона складалася переважно з пацієнтів похилого віку з кількома наявними супутніми захворюваннями й осіб, які не були повністю

вакциновані. В обох групах противірусної терапії частка пацієнтів віком понад 65 років перевищувала 80%. Індекс коморбідності Чарлсона 1-4 мали 24,4% пацієнтів когорти молнупіравіру і 33,8% пацієнтів когорти нірматрелвіру/ритонавіру. Індекс коморбідності в межах від 7 до 14 зафіксований у 28,9 і 15,9% пацієнтів відповідно. Повний курс вакцинації від SARS-CoV-2 пройшли лише 6,2% пацієнтів когорти молнупіравіру і 10,5% пацієнтів когорти нірматрелвіру/ритонавіру.

Противірусний ефект і користь у вигляді зниження смертності, які спостерігалися в когорті дослідження, підтверджують доцільність використання пероральних противірусних препаратів у пацієнтів із COVID-19, яким не потрібен додатковий кисень, під час пандемічної хвилі варіанта омікрон. Дослідження, що тривають, нададуть розширену інформацію про безпеку та ефективність пероральних противірусних препаратів у конкретних популяціях пацієнтів (за статусом вакцинації та варіантом вірусу) і в різних умовах надання медичної допомоги [4, 5].

У підсумку під час хвилі інфікування вірусом SARS-CoV-2 омікрон BA.2 початок застосування нових пероральних противірусних препаратів у госпіталізованих пацієнтів, які не потребували кисневої терапії при надходженні, продемонстрував значну клінічну користь. Ці результати підтверджують раннє використання пероральних противірусних препаратів у цій популяції пацієнтів.

Молнупіравір: місце в клінічних настановах та особливості застосування

Молнупіравір є проліками з противірусною активністю щодо SARS-CoV-2. Після перорального прийому в організмі він метаболізується до фармакологічно активного рибонуклеозидтрифосфату (NHC-TP), який зумовлює накопичення шкідливих помилок у вірусному геномі, що зрештою робить вірус неінфекційним і нездатним до реплікації. Цей механізм дії відомий як «катастрофа помилок вірусу», або «детальний мутагенез вірусу» [6].

FDA видало дозвіл на екстрене застосування для препарату молнупіравір для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості в дорослих пацієнтів із позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включно з госпіталізацією або летальним наслідком, а також для випадків, коли альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені FDA, недоступні або клінічно недовідні [1].

В Україні молнупіравір дозволений для лікування пацієнтів із COVID-19 на підставі наказу МОЗ від 26.01.2022 року № 160 «Про державну реєстрацію лікарського засобу (медичного імунобіологічного препарату) для екстреного медичного застосування», який фактично повторює EUA від FDA.

У настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline молнупіравір зазначено в переліку рекомендованих варіантів лікування пацієнтів із нетяжким перебігом COVID-19 із найвищим ризиком госпіталізації [7]. З аналогічними формулюваннями молнупіравір включений до вітчизняної «живої» настанови «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19», останній перегляд якої датований серпнем 2022 року [8].

Дозвіл на екстрене застосування містить обов'язкові вимоги до застосування, згідно з якими молнупіравір слід прийняти якомога швидше після встановлення діагнозу COVID-19 і застосовувати протягом 5 днів після появи симптомів. Спосіб застосування та доза: 800 мг (4 капсули по 200 мг) приймати перорально кожні 12 год протягом 5 днів, з їжею або без.

Молнупіравір призначається для лікування COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості у дорослих:

- віком понад 18 років;
- з позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають ризик прогресування захворювання до ускладнень COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19
легкого та середнього ступеня тяжкості,
які мають високий ризик прогресування
до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.**



**ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ**

COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарський засіб, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зіджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарський засіб, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформація про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче): Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm; Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі сплеченим пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запити форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: fros.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на rhqatascovigilance.ukraine@cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «MSD Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038, тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.