



Молнупіравір, або «Пігулка одужання» для амбулаторних хворих на COVID-19

З настанням осені знову збільшився рівень захворюваності на COVID-19 як в усьому світі, так і в Україні. Особливості сучасного лікування COVID-19 розглядалися на науково-практичній конференції «Мистецтво лікування: лікування і профілактика інфекційних та неінфекційних захворювань», яка відбулася 15 вересня під егідою ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини». Декілька доповідей, представлених на цьому заході, було присвячено особливостям сучасної етіотропної терапії COVID-19 згідно з даними доказової медицини. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями доповіді професора Віктора Володимировича Маврутенкова «COVID-19. Мінімізація ризиків розвитку ускладнень захворювання».

На початку свого виступу Віктор Володимирович підкреслив, що пандемія COVID-19 стала вагомим приводом для проведення вакцинації: нині 59,9% населення земної кулі повністю завершило вакцинацію проти COVID-19 – повний курс щеплення отримали 63,5% та 74,7% мешканців Північної та Південної Америки, 69,6% і 65,8% населення Азії та Європи відповідно. Незважаючи на зростання рівня вакцинації у всьому світі, продовжують фіксувати нові спалахи інфекції. Лише в Україні станом на 1 вересня зареєстровано 5056378 випадків COVID-19, з них 108 841 завершився летальним наслідком, а протягом 22-28 серпня зафіксовано >9000 нових випадків захворювання. Нині встановлено фактори, які збільшують імовірність тяжкого перебігу COVID-19, підвищують ризик госпіталізації та летального наслідку. До них належать похилий вік (>60 років), наявність супутнього цукрового діабету й інших метаболічних захворювань, ожиріння з індексом маси тіла ≥ 30 кг/м², а також хронічні захворювання нирок, серйозні серцево-судинні патології (вади серця, перикардит), хронічні обструктивні захворювання легень, муковісцидоз, активний рак, стан після трансплантації кісткового мозку, набутий та вроджений імунodefіцит, вагітність, цироз печінки, хронічні прогресуючі ураження центральної нервової системи, серпоподібна клітинна анемія. Наразі існує нагальна потреба у своєчасному призначенні ефективних і безпечних ліків, попередженні прогресування та розвитку ускладнень COVID-19.

Доповідач навів деякі характерні риси перебігу пандемії COVID-19. На першому (доепідемічному) етапі, який тривав до грудня 2019 р., широко розповсюджувалися антивакцинальні фейки, система охорони здоров'я не була готова до нової епідемії, не мала достатньої кількості кисневих апаратів і засобів етіотропної хіміотерапії, лікарі неконтрольовано призначали значну кількість антибіотиків. Другий етап пандемії – період емпіричної терапії (довакцинальний етап); характеризується активним пошуком і розробкою етіотропних засобів для системної протівірусної терапії, застосуванням препаратів без належної доказової бази (азитроміцин, івермектин, гідроксихлорохін), відсутністю стандартизованого протоколу терапії. Третій етап – період триваючої пандемії; ознаменувався появою першої вакцини, першого етіотропного препарату для проведення системної протівірусної терапії у стаціонарних умовах (ремдесивір) і застосуванням двох пероральних засобів для лікування амбулаторних хворих (комбінація нірматрелвіру з ритонавіром, молнупіравір).

ризик госпіталізації чи смерті (ВШ 0,67; 95% ДІ 0,46-0,99) амбулаторних хворих на COVID-19 та не асоційований з достовірним розвитком будь-яких побічних ефектів. До такого самого висновку дійшли інші вчені. Порівняно зі стандартною терапією або застосуванням плацебо, молнупіравір знижує ризик смерті: при його прийомі кількість летальних наслідків зменшується на 10,9 на 1000 хворих (95% ДІ 12,6-4,5) (Pitre T. et al., 2022).

Безпечність різноманітних доз молнупіравіру аналізували в метааналізі 4 досліджень (n=2241). Імовірність появи будь-яких побічних дій при застосуванні 200 мг (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,78-1,20; p=0,80), 400 мг (ВШ 0,81; 95% ДІ 0,64-1,02; p=0,07) та 800 мг (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,83-1,06; p=0,36) молнупіравіру не перевищувала таку для плацебо (Amani B. et al., 2022). Також прийом 200 мг (ВШ 0,81; 95% ДІ 0,41-1,63; p=0,57), 400 мг (ВШ 0,82; 95% ДІ 0,41-1,61; p=0,56) та 800 мг (ВШ 0,59; 95% ДІ 0,59-1,08; p=0,15) молнупіравіру не сприяв виникненню будь-яких серйозних побічних реакцій порівняно із плацебо.

Автори іншого метааналізу проаналізували значну кількість систематичних оглядів (n=60) і довели хорошу переносимість та ефективність молнупіравіру в лікуванні COVID-19 легкої, помірної тяжкості, а також назвали молнупіравір «пігулкою одужання» від COVID-19 (Kamal L. et al., 2022).

Наявність такої переконливої доказової бази щодо хорошої ефективності та безпеки молнупіравіру стала підставою для схвалення його застосування Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування легкої та середньотяжкої форми COVID-19 в амбулаторних хворих (2022). Молнупіравір внесено до європейських клінічних рекомендацій (Bellino S. et al., 2022) та настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо лікування COVID-19 (WHO, 2022). В обох настановах передбачено необхідність застосування молнупіравіру в амбулаторних хворих на COVID-19 з високим ризиком госпіталізації та рекомендовано призначати його по 800 мг 2 р/добу протягом 5 днів.

Спікер підкреслив, що чинними показаннями для призначення молнупіравіру є підтверджений випадок COVID-19 у пацієнтів віком >18 років із масою тіла ≥ 40 кг, перші 5 днів захворювання, легка чи середньотяжка форма COVID-19 (сатурація кисню $\geq 93\%$, частота дихальних рухів ≤ 30), високий ризик тяжкого перебігу COVID-19. Препарат не застосовують для експозиційної профілактики.

Професор В.В. Маврутенков порівняв деякі фармакологічні характеристики ремдесивіру, нірматрелвіру/ритонавіру та молнупіравіру. Ремдесивір можна застосовувати лише внутрішньовенно в умовах стаціонару, комбінація нірматрелвіру/ритонавіру і молнупіравіру призначаються перорально амбулаторним пацієнтам. На відміну від ремдесивіру та нірматрелвіру/ритонавіру, молнупіравір характеризується мінімальною кількістю лікарських взаємодій: зафіксовано лише 7 видів небажаних реакцій при застосуванні молнупіравіру, натомість прийом нірматрелвіру/ритонавіру та ремдесивіру асоційований із 14 і 37 видами різноманітних ятрогенних реакцій відповідно. Нірматрелвіру/ритонавір, на відміну від молнупіравіру, взаємодіє з великою кількістю ліків (їхня кількість перевищує 30 діючих речовин), тому перед його призначенням необхідно дбайливо зібрати фармакологічний анамнез і врахувати ймовірні лікарські взаємодії. Молнупіравір можна безпечно поєднувати з іншими ліками, котрі деякі пацієнти повинні постійно приймати щодо супутньої патології, без попереднього уточнення фармакологічного анамнезу.

Несприятливі реакції під час застосування молнупіравіру є нечисельними та з'являються дуже рідко; найчастіше хворі констатують послаблення, появу нудоти та запаморочення. Всі зазначені небажані реакції можуть бути також проявами COVID-19, тому слід намагатися утриматися від відміни молнупіравіру



В.В. Маврутенков

та за можливості продовжити його прийом. Загалом несприятливі реакції під час лікування молнупіравіром і протягом 14 днів після завершення / припинення терапії спостерігаються лише в 2% пацієнтів, анафілаксія та анафілактоїдні реакції зафіксовані в <1% випадків. **Завдяки МОЗ та компанії-виробнику в Україні наявний Молнупіравір у ЛПЗ. Кожен сімейний лікар має змогу призначити ефективне етіотропне лікування COVID-19 на безоплатній основі за кошти держави.**

Віктор Володимирович навів декілька практичних порад щодо застосування молнупіравіру. Молнупіравір рекомендований винятково для перорального прийому й амбулаторного лікування хворих. Капсули молнупіравіру необхідно вживати цілими. За випадкового пропуску планового прийому препарату та якщо минуло >10 год від цього часу, не слід приймати подвійну дозу молнупіравіру, наступну дозу препарату необхідно прийняти у встановлений час. Одночасно з молнупіравіром категорично заборонено приймати ентеросорбенти. Якщо після прийому молнупіравіру сталося блювання, слід визначити наявність капсул у блювотних масах і врахувати час, що минув із моменту вживання препарату до виникнення блювоти. Терапія молнупіравіром не потребує додаткового застосування гепатопротекторів, пробіотиків, імуномодуляторів або призначення внутрішньовенних інфузій з метою підтримання печінки. Прийом молнупіравіру не є протипоказанням для проведення щеплень проти COVID-19. Якщо пацієнт, який отримував молнупіравір, потрапив до стаціонару, доцільно продовжити прийом препарату в поєднанні з ремдесивіром, іншими імуномодулювальними ліками чи стандартною терапією. Використання молнупіравіру в педіатричній практиці заборонено через наявність хондротоксичної дії; його не можна застосовувати під час вагітності, тому жінкам фертильного віку слід рекомендувати перед початком прийому препарату зробити тест на вагітність та суворо дотримуватися контрацепції під час лікування молнупіравіром. Чоловікам також слід вживати заходів контрацепції на час прийому молнупіравіру та ще протягом 5 днів після його завершення. Пацієнтам, які годують груддю, необхідно призупинити лактацію на час прийому препарату та протягом 4 днів після завершення курсу лікування.

Умовами якнайшвидшого подолання пандемії COVID-19 є проведення тотальної імунізації, призначення ефективної та безпечної системної етіотропної терапії, заснованої на принципах доказової медицини. Легкий та середньотяжкий перебіг COVID-19 у дорослих віком >18 років із високим ризиком прогресування захворювання – привід для призначення молнупіравіру, котрий є препаратом прямої протівірусної дії. Молнупіравір працює шляхом спричинення помилок у синтезі РНК SARS-CoV-2, пригнічуючи реплікацію вірусу. Його призначення дозволяє прискорити одужання, знизити ризик госпіталізації та/або смерті хворих на COVID-19. Використання молнупіравіру повністю відповідає принципам доказової медицини. Всесвітня організація охорони здоров'я та європейські настанови з лікування COVID-19 рекомендують призначати молнупіравір у дозі 800 мг (4 капсули по 200 мг) 2 р/добу (кожні 12 год) протягом 5 днів. Молнупіравір характеризується мінімальною кількістю лікарських взаємодій, тому його можна використовувати в пацієнтів, які приймають супутні ліки без корекції дозування самого молнупіравіру чи супутніх препаратів.

Наразі молнупіравір зареєстровано в Україні; його використання при COVID-19 схвалено національним регулятором, і він незабаром буде наявний у лікарнях та фармацевтичних мережах (уже поставлено 300 000 курсів препарату, з яких 234 000 розподілено між лікарськими установами первинної ланки). Молнупіравір вважають своєрідною «пігулкою одужання» для амбулаторних хворих на COVID-19.

Підготувала Тетяна Можина



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 зцідження 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 rhgactasovigilance.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.