

# Міжнародні стандарти лікування коронавірусної хвороби. Молнупіравір — досвід застосування в реальній практиці



**У грудні 2021 р. пероральний противірусний препарат молнупіравір отримав від Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозвіл на екстрене застосування для лікування негоспіталізованих пацієнтів із легким і помірно тяжким перебігом COVID-19, які мають ризик прогресування до тяжкого захворювання [1, 2]. Дозвіл ґрунтується на даних рандомізованого контрольованого дослідження MOVE-OUT: у невакцинованих негоспіталізованих дорослих пацієнтів із високим ризиком прогресування COVID-19 молнупіравір знизив на 30% частоту первинної кінцевої точки, яка включала госпіталізацію або смерть від будь-якої причини [3].**

Молнупіравір є проліками з активністю проти вірусу SARS-CoV-2. Механізм дії, відомий як «летальний мутагенез вірусу», полягає у накопиченні шкідливих помилок у вірусному геномі, що зрештою робить вірус неінфекційним і нездатним до реплікації [4]. Основна перевага молнупіравіру над іншим противірусним препаратом, схваленим для екстреного застосування при COVID-19 (ритонавіром/нірматрелвіром), полягає у тому, що ані молнупіравір, ані його активні метаболіти не є інгібіторами або індукторами основних печінкових ферментів, що метаболізують ліки. Невдовзі після дозволу FDA молнупіравір був схвалений для застосування в багатьох інших країнах, зокрема і в Україні (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 160 від 26.01.2022 р.). Розпочалося розширене вивчення молнупіравіру в рандомізованих дослідженнях, а також у спостережних (обсерваційних) випробуваннях, які надали цінну інформацію про ефективність та безпеку препарату в умовах реальної практики, в різних етнічних групах, у пацієнтів із супутніми захворюваннями, а також в інфікованих новими варіантами вірусу SARS-CoV-2.

## Молнупіравір є ефективним незалежно від статусу вакцинації та варіанта SARS-CoV-2

Британські науковці поставили за мету оцінити та порівняти вірусологічну ефективність молнупіравіру серед вакцинованих і невакцинованих осіб із різними варіантами коронавірусу. Із цією метою було проведено рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження AGILE CST-2 [5]. Учасників набирали в п'яти клінічних центрах Великої Британії. Залучали амбулаторних пацієнтів віком від 18 років із підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) інфекцією SARS-CoV-2 від легкого до середнього ступеня тяжкості (з насиченням периферичної крові киснем >94%), без неконтрольованих хронічних захворювань.

У період із 18 листопада 2020 р. по 16 березня 2022 р. було відібрано 180 пацієнтів, яких рандомно розподілили для прийому плацебо або молнупіравіру по 800 мг 2 р/день протягом 5 днів. У досліджуваній популяції визначалися різні варіанти інфекції SARS-CoV-2: дельта (B.1.617.2) – у 40% учасників, альфа (B.1.1.7) – у 21%, омікрон (B.1.1.529) – у 21%, а також представлено варіант EU1 (B.1.177) у 16% випадків. Половина хворих отримала щонайменше одну дозу вакцини проти COVID-19 до початку дослідження.

Первинним результатом був час від рандомізації до отримання негативного результату ПЛР на SARS-CoV-2 в зразках мазків із носоглотки. У учасників групи молнупіравіру в середньому на 3 дні швидше отримували негативний результат тесту (8 днів; 95% довірчий інтервал (ДІ) 8-9) порівняно з учасниками групи плацебо (11 днів; 95% ДІ 10-11). Крім того, було проведено додаткові аналізи часу до отримання негативної ПЛР у підгрупах із різним статусом вакцинації, варіантом SARS-CoV-2, статтю та етнічною приналежністю. Кількість учасників у кожній підгрупі виявилася занадто малою для статистичної оцінки, але коефіцієнти ризику були схожими серед вакцинованих та невакцинованих учасників із незначною перевагою в невакцинованих пацієнтів. У жодного з учасників не спостерігалось насичення периферичної крові киснем >92%; жодну особу із групи молнупіравіру не госпіталізували.

Молнупіравір добре переносився під час лікування і протягом 29 днів спостереження. У 81% учасників групи молнупіравіру і 76% осіб групи плацебо з'явилося щонайменше одне побічне явище  $\geq 1$  ступеня. Проте більшість побічних явищ була легкою (1-2 ступеня) і, ймовірно, пов'язана з COVID-19. У групі молнупіравіру в жодного пацієнта не спостерігалось серйозних побічних ефектів.

Отже, AGILE CST-2 – перше клінічне дослідження, яке показало, що в результаті лікування молнупіравіром пацієнти швидше позбувалися вірусу; цей результат поширювався на різні варіанти SARS-CoV-2, а також на вакцинованих хворих.

## Молнупіравір швидко полегшує перебіг COVID-19

Метою ретроспективного когортного дослідження, проведеного в клініці інфекційних захворювань університетської лікарні К'еті в Абрुццо (Італія), була перевірка ефективності та переносимості терапії молнупіравіром у пацієнтів із раннім діагнозом COVID-19 у реальному житті [6]. Первинні кінцеві точки: госпіталізації та смертність після лікування; вторинні: біологічна відповідь на терапію та час

до негативного результату аналізу на інфекцію SARS-CoV-2. Залучали пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих із 8 січня по 24 квітня 2022 р., та котрі мали супутні захворювання і були кандидатами на противірусну терапію. Епідеміологічні, демографічні, клінічні, лабораторні дані, дані про лікування та його результати вилучили з медичної документації.

До когорти для аналізу було залучено 100 пацієнтів. Учасники мали легкий або помірний лабораторно підтверджений COVID-19. Середній вік становив  $69 \pm 10,5$  року. Імунізовано 85 пацієнтів досліджуваної вибірки, 68 з яких пройшли повний курс вакцинації. Найпоширенішими факторами ризику були серцево-судинні захворювання (62%), ожиріння (36%), хронічні захворювання легень (35%), первинний або вторинний імунодефіцит (27%), декомпенсований цукровий діабет (19%) і хронічне захворювання печінки (5%).

Усі пацієнти отримували молнупіравір у дозі 800 мг 2 р/день, з комплаєнсом 100%. Біохімічні аналізи крові проводили початково і через 7/10 днів після початку терапії. Жоден хворий не потребував госпіталізації через погіршення дихальної функції або появу серйозних побічних ефектів. Медіана часу до падіння вірусного навантаження становила 10 днів (міжквартильний розмах склав 8-13 днів) незалежно від типу отриманої вакцини.

Лікування молнупіравіром викликало швидке полегшення перебігу захворювання, а також було пов'язане зі значним покращенням показників кількості тромбоцитів, лейкоцитів, зокрема нейтрофілів і лімфоцитів, а також поліпшенням функції печінки та нирок. Крім того, противірусна терапія супроводжувалася зниженням маркерів запального процесу, як-от С-реактивний білок і феритин. Автори дослідження вважають, що завдяки противірусній дії молнупіравіру чинить вторинний протизапальний ефект.

У 18 пацієнтів розвинулися легкі побічні ефекти після противірусного лікування, найчастішим з яких була діарея (50%). Проте жодна із цих подій не потребувала медичної допомоги чи госпіталізації.

У висновку зазначається, що учасники, які отримували молнупіравір, хоча й належали до категорії високого ризику, продемонстрували раннє клінічне покращення, відсутність потреби в госпіталізації та низький рівень побічних ефектів.

## Молнупіравір є безпечним для пацієнтів із супутніми захворюваннями

Свій досвід застосування молнупіравіру опублікували фахівці з клініки університету Фоджіа в Італії [7]. У серії клінічних спостережень призначили молнупіравір загалом 74 хворим. Середній вік популяції становив 72,3 року. Найчастішими симптомами COVID-19 у цих осіб були гарячка, кашель і фарингодинія. 70 пацієнтів вакцинувалися за пів року до позитивного результату тесту на SARS-CoV-2. Всі учасники мали ті або інші супутні захворювання чи фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19. Так, у 17 хворих лікування молнупіравіром було призначено через тяжке захворювання легень (у 10 з них діагностували ідіопатичний легеневи фіброз). У 39 пацієнтів коронавірусна хвороба розвинулася на тлі серцево-судинних захворювань. Ще 9 осіб мали імунодефіцитні стани, 8 – неконтрольований цукровий діабет, 7 – ожиріння.

Найголовнішим результатом є те, що у всіх хворих, які приймали молнупіравір, спостерігали регрес симптомів під час спостереження. Середній час до негативного результату контрольованого мазка з носоглотки становив 12 днів. Жоден пацієнт не був госпіталізований та не мав інших наслідків коронавірусної інфекції, навіть незважаючи на те, що обстежена популяція була старшою і мала більше супутніх захворювань, ніж інші хворі, котрі проходили лікування іншими доступними противірусними препаратами.

Жоден пацієнт не скаржився на побічні ефекти, пов'язані з прийомом молнупіравіру. Крім того, досвід показує, що молнупіравір є прийнятнішим для хворих із супутніми захворюваннями порівняно з іншими схваленими противірусними препаратами через відсутність лікарських взаємодій та потреби в корекції дози.

Отже, автори зазначили, що молнупіравір є безпечним і добре переноситься особами з високим ризиком прогресування до тяжкої форми COVID-19. Згідно з результатами дослідження, молнупіравір може призвести до зниження ризику практично на 100%, особливо в поєднанні з вакцинацією.

## Молнупіравір у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію

З 18 січня по 31 березня 2022 р. у клініці трансплантології та нефрології Варшавського медичного університету проводилося проспективне обсерваційне дослідження молнупіравіру [8]. Мета полягала в оцінці ризику госпіталізації та смерті серед пацієнтів із високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19, які отримували лікування цим противірусним засобом. До дослідження залучали особливо уразливі групи пацієнтів – тих, котрі перенесли трансплантацію органів, а також із хронічною хворобою нирок. Згідно з місцевими джерелами, на момент проведення дослідження омікрон (B.1.1.529) був домінуючим варіантом SARS-CoV-2 з показником >70% інфікованих у всіх регіонах країни.

Негоспіталізовані пацієнти із симптомами COVID-19 тривалістю до 5 днів отримували молнупіравір за рішенням лікуючого лікаря після підтвердження інфекції SARS-CoV-2. Загалом було набрано 107 хворих, середній вік яких становив 53,7 року. Повний курс вакцинації проти SARS-CoV-2 пройшли 83 пацієнти (77,6%). У 43,9% учасників виявили два фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19, три фактори – у 26,1% пацієнтів, чотири фактори – у 18,7% хворих. Переважним фактором ризику було імуносупресивне лікування, яке отримували 67,3% учасників, 42,8% мали хронічну хворобу нирок. Серед 72 пацієнтів з ослабленим імунітетом 71 був реципієнтом солідних органів. Більшість реципієнтів (n=58) отримували потрібну імуносупресивну терапію – стероїди, мікофенолату мофетил і такролімус.

Лікування молнупіравіром розпочинали впродовж 5 днів (включно) після появи симптомів COVID-19 і продовжували протягом 5 днів поспіль у дозі 800 мг з інтервалом 12 год. Побічні ефекти спостерігалися у 28,0% пацієнтів, найчастіше це були нудота та біль у животі. Жоден побічний ефект не призвів до припинення терапії. Загалом госпіталізації потребували 15 хворих (14%). Під час спостереження 3 особи померли. Всі смерті вважалися пов'язаними з ускладненнями COVID-19. Вік >65 років, серцева недостатність та ішемічна хвороба серця показали достовірну кореляцію з тяжким перебігом COVID-19. За результатами дослідження, молнупіравір є безпечним засобом лікування COVID-19 і може бути препаратом вибору для терапії, навіть для хворих з ослабленим імунітетом і тих, хто має пізні стадії хронічної хвороби нирок або печінки.

Отже, дослідження, проведені впродовж 2020-2022 рр. у різних європейських країнах, підтвердили ефективність та безпеку противірусної терапії молнупіравіром у широкого кола пацієнтів із різними факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19, зокрема в хворих із супутніми серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, легеневи фіброзом, імунодефіцитом. Клінічна користь терапії молнупіравіром відзначалася у вигляді швидкого полегшення симптомів та скорочення часу до елімінації вірусу з крові, при цьому частота і виразність побічних явищ були прийнятними навіть у найуразливіших пацієнтів похилого віку.

## Застосування Молнупіравіру в Україні

Українські лікарі первинної ланки у 2022 р. також мали змогу оцінити ефективність лікування препаратом Молнупіравір в умовах реальної клінічної практики, адже МОЗ закупило 300 тис. упаковок іще на початку 2022 р. Препарат був розподілений по закладам надання первинної медичної допомоги. Для українських пацієнтів Молнупіравір доступний на безоплатній основі. Станом на 30.11.2022, за даними сайту <https://bi.medzakupivli.com>, уже призначено 159 тис. упаковок препарату, що свідчить про великий досвід застосування та високу довіру українських спеціалістів.

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<sup>1,2</sup>

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



**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](http://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 запиту 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](mailto: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](mailto:rhgactasovigilance.ukraine@cis@merck.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [medinfo@merck.com](mailto: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](http://www.msd.ua)

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