

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19

Пшеничная Н.Ю.^{1,2} • Омарова Х.Г.¹ • Балыкова Л.А.³ • Заславская К.Я.³ • Земсков Д.Н.³ • Таганов А.В.⁴ • Белый П.А.⁵ • Горелов А.В.^{1,5} • Пушкарь Д.Ю.⁵

Обоснование. Один из основных принципов лечения пациентов с COVID-19 – раннее начало этиотропной терапии. Доказательная база по оценке эффективности и безопасности противовирусных препаратов для лечения COVID-19 продолжает пополняться новыми клиническими исследованиями. К перспективным препаратам этиотропной терапии относится молнупиравир.

Цель – оценка эффективности и безопасности применения препарата молнупиравир (Эсперавир®) у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Рандомизированное сравнительное открытое клиническое исследование проводилось с 01.12.2021 по 11.03.2022 на базе 12 исследовательских центров на территории России. В исследовании приняли участие 240 амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19. Средний возраст пациентов составил 43,5 года, у 70,0% (168/240) имелись сопутствующие заболевания, в основном ожирение II степени и выше и артериальная гипертензия. Пациенты, находясь на амбулаторном лечении, принимали молнупиравир (Эсперавир®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) по следующей схеме: 4 капсулы 200 мг 2 раза в сутки (каждые 12 часов). Разовая доза была 800 мг, суточная доза – 1600 мг, продолжительность курса лечения – 5 суток. Период наблюдения за пациентами составил 28 дней. Пациенты, входившие в группу стандартной терапии (120 человек), получали противовирусную терапию, рекомендованную амбулаторным пациентам в соответствии с временными

методическими рекомендациями, действовавшими на момент проведения исследования. Патогенетическая и симптоматическая терапия в обеих группах была сопоставимой.

Результаты. По результатам клинического исследования с участием 240 амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения применение препарата молнупиравир в течение 5 дней в дозе 800 мг 2 раза в сутки приводило к статистически значимому снижению (в 4 раза к 14–15-му дню наблюдения) риска прогрессирования заболевания до более тяжелого течения по сравнению с группой стандартной терапии (2,5% (3/120) и 10,0% (12/120) пациентов, $p=0,0149$). К 6–7-му дню наблюдения элиминация вируса наблюдалась у 71,67% пациентов, получавших исследуемый препарат, и лишь у 58,3% (70/120) пациентов в группе стандартной терапии. 19,2% (23/120) пациентов в группе приема молнупиравира к 6–7-му дню достигли полного клинического выздоровления, по сравнению с 5,8% (7/120) в группе стандартной терапии. Лечение молнупиравиром приводило также к значимому снижению по сравнению со стандартной терапией частоты и выраженности таких симптомов заболевания, как кашель, изменение обоняния и вкусовой чувствительности за последние 24 часа, уже через 6–7 дней от начала терапии. Терапия молнупиравиром хорошо переносилась, большинство нежелательных явлений были легкой степени тяжести, случаев отмены терапии или изменения дозы исследуемого препарата в связи с развитием нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Результаты проведенного клинического исследования лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®) доказали преимущество терапии молнупиравиром по сравнению со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в отношении снижения риска ухудшения степени тяжести заболевания и госпитализации, скорости элиминации вируса, динамики уменьшения степени выраженности симптомов инфекционного заболевания, улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, уменьшения рисков развития осложнений течения COVID-19 как у пациентов без факторов риска прогрессирования COVID-19, так и у имеющих таковые, до тяжелого течения. Результаты исследования продемонстрировали благоприятный профиль безопасности препарата молнупиравир при его применении у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: молнупиравир, Эсперавир®, острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19

Для цитирования: Пшеничная НЮ, Омарова ХГ, Балыкова ЛА, Заславская КЯ, Земсков ДН, Таганов АВ, Белый ПА, Горелов АВ, Пушкарь ДЮ. Эффективность и безопасность препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):86–98. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-014.

Поступила 26.04.2023; доработана 07.06.2023; принята к публикации 13.06.2023; опубликована онлайн 20.06.2023



По состоянию на сентябрь 2022 г., по данным Всемирной организации здравоохранения в мире было зарегистрировано более 610 млн случаев инфекции COVID-19 и 6,5 млн смертей от нее¹. С начала пандемии COVID-19 в большинстве стран стали проводить клинические исследования уже известных препаратов этиотропного и патогенетического действия для оценки их эффективности и безопасности при лечении этого нового для человечества заболевания. Уже в первые месяцы распространения по планете SARS-CoV-2 стало ясно, что основным принципом лечения пациентов с COVID-19 должно быть раннее начало этиотропной терапии. Эффективность гидроксихлорохина [1, 2] и лопинавира/ритонавира [3, 4], на которые в начале пандемии, как на препараты этиотропного воздействия, возлагали большие надежды, не подтвердилась. Но параллельно продолжалась разработка новых лекарственных средств, ориентированных на ингибирование репликации РНК-содержащих вирусов, в том числе SARS-CoV-2. В 2020 г. появились первые публикации об экспериментальных препаратах для лечения COVID-19 – молнупиравире и нирматрелвире/ритонавире [5, 6]. А в 2021 г. клинические исследования этих препаратов по оценке эффективности при COVID-19 шли уже во многих странах мира [7, 8]. Их положительные результаты дали Всемирной организации здравоохранения основание весной 2022 г. включить оба препарата в рекомендации по ведению пациентов с COVID-19^{II}. В Российской Федерации молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир также включены во Временные методические рекомендации (ВМР) Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: молнупиравир – начиная с 15-й^{III}, а нирматрелвир/ритонавир – с 16-й версии^{IV}.

Еще одной серьезной проблемой здравоохранения стала схожесть симптоматики новых штаммов COVID-19 с клинической картиной сезонных острых респираторных заболеваний. В связи с этим оптимальным решением представляется раннее начало этиотропной противовирусной терапии, направленной против одной общей мишени для всех РНК-вирусов, включая SARS-CoV-2, вирусы гриппа и возбудителей острых респираторных заболеваний. Учитывая общие для данных вирусов симптомы со стороны верхних дыхательных путей, такая терапия позволит быстро подавить репликацию вируса даже в условиях отсутствия лабораторной верификации вирусной инфекции. К перспективным препаратам такой

Пшеничная Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе¹, профессор кафедры инфекционных болезней факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

✉ 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А, Российская Федерация. E-mail: natalia-psh-enichnaya@yandex.ru

Омарова Хадиджат Гаджиевна – канд. мед. наук, руководитель отдела клинических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>. E-mail: omarova71@inbox.ru

Балыкова Лариса Александровна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой педиатрии, директор Медицинского института²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>. E-mail: larisabalikova@yandex.ru

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Земсков Дмитрий Николаевич – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>. E-mail: dizem1978@gmail.com

этиотропной терапии можно отнести молнупиравир [9].

Молнупиравир – противовирусный препарат широкого спектра действия, содержащий аналог нуклеозида β-D-N4-гидроксицитидин (ННС), который фосфорилируется в клетках с образованием фармакологически активного 5'-трифосфата ННС (ННС-ТР). ННС-ТР взаимодействует с комплексом РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2. Оказалось, что ННС-ТР конкурирует преимущественно с цитидин-5'-трифосфатом (СТР) за встраивание в растущую цепь РНК. ННС встраивается в отрицательную цепь РНК. При синтезе положительной цепи это приводит к образованию пар ННС:G и ННС:A с равной эффективностью и далее к заменам G на A и C на U. Таким образом, накопление мутаций в геноме SARS-CoV-2 приводит к нарушению репликации и производству нежизнеспособного вируса. Вышеуказанный механизм действия молнупиравира получил название «летальный мутагенез» [10–14].

Безопасность и эффективность различных доз молнупиравира оценивались в исследованиях 1-й и 2-й фазы, и на основании полученных данных была выбрана доза 800 мг 2 раза в сутки, которая использовалась в исследовании 3-й фазы [15, 16]. Недавно были опубликованы окончательные результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования 3-й фазы по изучению эффективности и безопасности применения молнупиравира у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения (MOVEOUT) [17]. По результатам промежуточного анализа проведенного клинического исследования с участием 775 амбулаторных пациентов из группы риска с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения, при применении молнупиравира в течение 5 дней риск госпитализации или смерти снижался на 50%. В группе, получавшей молнупиравир, частота госпитализированных больных составила 7,3% (28/385), в то время как в группе, получавшей плацебо, данный показатель был равен 14,1% (53/377). При сравнении двух групп по данному показателю были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0012$). К 29-му дню в группе, получавшей молнупиравир, не было зарегистрировано смертельных исходов по сравнению с 8 случаями смерти в группе, получавшей плацебо. Частота госпитализации или смерти в группе молнупиравира по результатам окончательного анализа с участием 1433 пациентов была сравнима с результатами промежуточного анализа – 6,8% (48/709) [17–19].



4 ноября 2021 г. Великобритания стала первой страной, одобрившей применение молнупиравира для лечения COVID-19^V. В июне 2022 г. были опубликованы результаты китайского исследования эффективности и безопасности молнупиравира в лечении варианта омикрон COVID-19 [20]. По результатам исследования 18,4% (14/76) пациентов в группе молнупиравира достигли элиминации РНК SARS-CoV-2 к 5-му дню терапии, тогда как в контрольной группе ни один пациент не достиг этого показателя, а к 10-му дню от начала терапии у 76,3% (58/76) пациентов, получавших молнупиравир, РНК SARS-CoV-2 не определялась методом полимеразной цепной реакции [21].

Ввиду роста заболеваемости населения COVID-19 и необходимости внедрения в клиническую практику эффективных лекарственных препаратов для ее лечения компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС» (Россия) разработан и зарегистрирован в России Эсперавир® – препарат молнупиравира в пероральной лекарственной форме (капсулы) (№ РУ ЛП-007856 от 18.05.2022)^{VI}.

С целью изучения эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров препарата молнупиравир (капсулы) было проведено клиническое исследование под следующим названием: «Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), у взрослой популяции» (протокол исследования № MOL-112021. Дата и версия протокола: версия 2.0 от 10.01.2022. Фаза клинической разработки: I–III фаза).

Дизайн исследования: открытое двухэтапное многоцентровое исследование. I этап – открытое несравнительное когортное. II этап – открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное. Даты проведения исследования: 01.12.2021 – 11.03.2022.

Этическая экспертиза: выписка № 294 из заседания Совета по этике при Минздраве России от 23 ноября 2021 г. Протокол исследования был также одобрен локальными этическими комитетами каждого из участвующих клинических центров.

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matis87177@yandex.ru

Белый Петр Александрович – канд. мед. наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Горелов Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе¹, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>. E-mail: zdn@pccr.ru

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>. E-mail: pushardm@mail.ru

Цели исследования

1. Оценить безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры препарата молнупиравир (капсулы) у здоровых добровольцев.

2. Оценить эффективность и безопасность применения молнупиравира (капсулы) на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Исследование проходило в 2 этапа с 01.12.2021 по 11.03.2022 на базе 12 исследовательских центров на территории Российской Федерации.

Исследовательский центр I этапа клинического исследования – ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 3» (150007, г. Ярославль, ул. Маяковского, 61).

Исследовательские центры II этапа клинического исследования:

1) ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 3» (150007, г. Ярославль, ул. Маяковского, 61);

2) ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (127206, г. Москва, ул. Вучетича, 21);

3) ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68);

4) ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9);

5) ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112);

6) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28);

7) ООО «Уромед» (214031, г. Смоленск, ул. Маршала Соколовского, 18/1);

8) ООО «Госпиталь ОрКли» (199178, г. Санкт-Петербург, Средний пр-кт В.О., 48А, пом. 20Н);

9) ООО «Профессорская клиника» (614070, г. Пермь, ул. Дружбы, 15А);

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127994, г. Москва, Рахмановский пер., 3, Российская Федерация



10) ООО «Аврора МедФорт» (194156, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская, 28–2А, пом. 2-Н);

11) ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, 40);

12) ОБУЗ «Ивановская клиническая больница» (153000, г. Иваново, ул. Любимова, 1).

I этап исследования предусматривал нерандомизированный когортный дизайн с включением 2 когорты по 6 здоровых добровольцев в каждой:

- 1-я когорты – прием 800 мг Эсперавира (капсулы) однократно;
- 2-я когорты (6 человек) – прием 800 мг Эсперавира (капсулы) двукратно с интервалом 12 часов (всего 2 дозы по 800 мг).

II этап исследования предусматривал рандомизированный сравнительный дизайн. Пациенты мужского и женского пола (n=240) в возрасте от 18 до 80 лет включительно с COVID-19, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения, рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1:

- 1-я группа получала исследуемый препарат молнупиравир (Эсперавир®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в капсулах по 800 мг 2 раза в день с интервалом 12±2 часа в течение 5 дней на фоне патогенетической и симптоматической терапии, представленной в ВМР, действующих на момент проведения исследования (в начале исследования – 13-я версия^{VII}, с 27.12.2021 – 14-я версия^{VIII});
- 2-я группа получала противовирусную, патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с ВМР, действующими на момент проведения исследования (13-я или 14-я версия)^I.

Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной онлайн-системы рандомизации (англ. interactive web randomization system, IWRS), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту. Данное исследование было открытым, поэтому и пациент, и врач-исследователь знали, какую терапию получал пациент.

Критерии включения для II этапа исследования:

1. Наличие подписанной и датированной пациентом формы информированного согласия.
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия.

3. Подтвержденный случай COVID-19 на момент скрининга: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа (могут быть учтены результаты анализа по определению SARS-CoV-2, полученные в течение не более 5 дней до рандомизации, при наличии подтверждающей документации).

4. Легкое или среднетяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

5. Наличие на момент скрининга и рандомизации как минимум одного из следующих симптомов, характерных для COVID-19: заложенность носа или насморк, боль в горле, одышка или затрудненное дыхание при минимальной физической нагрузке, кашель, утомляемость, боль в мышцах или во всем теле, головная боль, озноб, лихорадка (температура тела > 38°C), тошнота, рвота, диарея, потеря обоняния (аносмия), потеря вкусовой чувствительности (агевзия).

6. Начало заболевания (появление первого симптома) не более 5 дней до рандомизации (оценка проводилась только на 1-м визите).

7. Пациент согласен и способен принимать пероральные лекарственные препараты.

8. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции (половой покой, использование презерватива в сочетании со спермицидом) на протяжении всего исследования и в течение 3 недель после его окончания. В исследовании также могли принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 2 лет), а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии исключения для II этапа исследования: гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата; применение фавипиравира в течение 7 дней до скрининга; потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии; необходимость госпитализации на момент скрининга или ожидаемая госпитализация по поводу COVID-19 в течение 48 часов после рандомизации; наличие критериев тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания на момент скрининга; вакцинация в течение менее 4 недель до скрининга; наличие в течение 6 месяцев до скрининга вероятного или подтвержденного случая COVID-19 среднетяжелого течения; наличие вероятного или

¹ Препараты стандартной терапии (группа препарата сравнения) – в соответствии с ВМР, версия 14 (27.12.2021), действующими на момент проведения исследования (умифеновир, фавипиравир, ремдесивир).



подтвержденного случая COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения в анамнезе; пациенты с хроническими заболеваниями почек, находящиеся на диализе или со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на момент скрининга; наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов В и/или С в анамнезе; переливание компонентов крови в течение 7 дней до скрининга; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга; шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на ее наличие на момент скрининга; беременность.

II этап исследования состоял из семи визитов:

- Визит 0 (скрининг, не более 48 часов);
- Визит 1 (рандомизация, день 1)*;
- Визит 2 (день 6–7);
- Визит 3 (день 11–12);
- Визит 4 (день 14–15)**;
- Визит 5 (день 21 ± 1)**;
- Визит 6 (завершение исследования, день 28 ± 1)**.

Критерии оценки эффективности

Первичный критерий эффективности – доля пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4. Оценка тяжести пациента на скрининге и в ходе лечения проводилась в соответствии с ВМР, версия 14 (27.12.2021).

Вторичные критерии эффективности:

- динамика клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (табл. 1);
- доля пациентов с ухудшением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на ≥ 1 категорию и с достижением категорий 0 и 1 к Визитам 2, 3 и 4;
- доля пациентов с отрицательным анализом РНК SARS-CoV-2 к Визитам 2, 3 и 4;
- оценка выраженности симптомов к Визитам 2–6 по шкале оценки основных симптомов COVID-19^{9X}. Оценивались такие симптомы, как заложенность носа или насморк, боль в горле, одышка или затрудненное дыхание при нагрузках, кашель, утомляемость, боль в мышцах или

во всем теле, головная боль, озноб, лихорадка (температура тела > 38 °С), тошнота, рвота за последние 24 часа, диарея (жидкий или водянистый стул) за последние 24 часа, обоняние за последние 24 часа, вкусовая чувствительность за последние 24 часа.

Оценка состояния пациента проводилась врачом-исследователем по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на основании самочувствия пациента, результатов анализов по определению РНК SARS-CoV-2 и необходимости кислородной поддержки, соответствующей дню наблюдения. Под переходом в более тяжелую степень тяжести понимали переход от легкой к средней и от средней к тяжелой степени заболевания при оценке параметров по ВМР. Ухудшение по шкале клинического статуса трактовали как увеличение в баллах состояния согласно Шкале клинического состояния пациента с COVID-19 (табл. 2).

Статистический анализ

Для проведения анализа использовались следующие популяции:

1. Популяция ИТТ (англ. Intent-To-Treat): пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата в исследовании и для которых имеются данные в отношении течения заболевания COVID-19 после Визита 1.

2. Популяция пациентов, завершившая исследование согласно Протоколу (англ. per protocol, PP): пациенты, завершившие исследование в соответствии с Протоколом исследования.

3. Популяция безопасности: пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования и для которых есть оценка состояния и/или нежелательных явлений хотя бы для одной временной точки после применения. Если исследуемый препарат не был принят добровольцем/пациентом, его данные не включались в статистический анализ, однако представлялись в итоговом отчете исследования.

Для анализа первичного и вторичных показателей эффективности использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера (или двустороннего варианта критерия χ^2 , в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы

* Визит 1 мог совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадали, то физикальный осмотр, оценка жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, пульсоксиметрия с измерением SpO₂, оценка выраженности симптомов по шкале симптомов COVID-19 повторно не проводились, оценка критериев включения и исключения выполнялась непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оценивались после применения препарата.

** Визит мог быть проведен как очно, так и посредством телефонного звонка. В случае проведения визита посредством телефонного звонка и при наличии положительного анализа РНК SARS-CoV-2 на предыдущем визите осуществлялся выезд медицинского персонала для отбора мазка из носоглотки и/или ротоглотки для проведения анализа РНК SARS-CoV-2.

**Таблица 1.** Категориальная порядковая шкала клинического улучшения течения COVID-19

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован	Кислородная терапия отсутствует	3
легкое течение заболевания	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация или механическая вентиляция	6
	Механическая вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация	7
Умерший	Смерть	8

Таблица 2. Шкала клинического состояния пациента с COVID-19

Статус пациента	Описание	Оценка
Отсутствие инфекции	Отсутствие клинических проявлений и лабораторного подтверждения инфекции COVID-19	0
Амбулаторный	Отсутствие клинических проявлений, есть лабораторное подтверждение инфекции COVID-19	1
	Есть клинические проявления, нет ограничений повседневной активности	2
	Есть клинические проявления, повседневная активность ограничена	3
Госпитальный	Оксигенотерапия не требуется	4
	Требуется оксигенотерапия (маска, носовые канюли)	5
Госпитальный, тяжелое течение	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	6
	Интубация и ИВЛ, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	ИВЛ, $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) или применение вазопрессоров	8
	ИВЛ, $pO_2/FiO_2 < 150$ + лечение органной недостаточности (вазопрессоры, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия)	9
Смерть	Летальный исход	10

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

сопряженности для данного анализа составляли 5 и более). Доля пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4 представлена с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) по группам лечения. Приведена разница в долях между группами лечения и 95% ДИ для разницы в долях, рассчитанный по методу Ньюкомба – Вилсона. Доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом молнупиравир (капсулы) над стандартной терапией служило установление статистически значимого различия в долях пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4 между группами терапии исследуемым препаратом и стандартной терапией. Для оценки вторичных показателей эффективности, представленных порядковыми величинами, использованы непараметрические методы анализа: для сравнения показателей между группами – критерий Манна – Уитни, для оценки динамики показателя внутри каждой группы – критерий Фридмана для нескольких зависимых переменных, для сравнения между начальной и конечной точкой внутри каждой группы – критерий Вилкоксона для двух зависимых переменных. Для анализа также применяли точный тест Фишера или критерий χ^2 , в случае если ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более. Для сравнения между группами непрерывных количественных показателей использован t-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения), а между начальной и конечной точкой оценки внутри каждой группы – парный t-критерий или критерий Вилкоксона для двух зависимых переменных (в зависимости от принятого заключения о характере распределения). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Анализ первичных и вторичных параметров эффективности проводился в популяции ИТТ (основной анализ) и в популяции РР (дополнительный анализ).

Для всех показателей безопасности и переносимости, собранных в ходе исследования, представлена описательная статистика (средние значения, показатели разброса, частота, медиана, квартили, минимальные и максимальные значения или абсолютные частоты (количество наблюдений), относительные частоты (проценты) и 95% ДИ). Сравнение групп по частотным показателям проводилось с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ^2 в зависимости от ожидаемого



значения в ячейках таблицы сопряженности. Для количественных результатов лабораторных исследований сравнение между группами на соответствующих визитах проводили при помощи t-критерия Стьюдента либо критерия Манна – Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Для сравнения между начальной и конечной точкой применялся критерий Вилкоксона для связанных групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка безопасности, переносимость и фармакокинетические параметры препарата молнупиравир у здоровых добровольцев

Поскольку результаты I этапа исследования показали высокий профиль безопасности и хорошую переносимость различных доз препарата, и в ходе I этапа не было выявлено критериев останова клинического исследования, а фармакокинетический профиль препарата Эсперавир® показал сравнимые результаты с данными научных исследований [22] и официальными данными, включенными в инструкцию к оригинальному препарату Лагеврио^{®x}, был осуществлен переход ко II этапу исследования, на котором оценивались эффективность и безопасность молнупиравира по сравнению со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19 в клинической практике.

Оценка эффективности применения препарата молнупиравир на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19

На II этапе исследования процедуру скрининга прошли 246 пациентов, из них были рандомизированы 240 пациентов: 120 для получения молнупиравира и 120 для получения стандартной терапии. Группы были сопоставимы по демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам (табл. 3). Отметим, что 70,0% (168/240) пациентов, включенных в исследование, имели сопутствующие заболевания, наиболее частыми из них были ожирение II степени и выше, артериальная гипертензия (более 30% пациентов), которые являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

Полученные данные говорят о высокой эффективности применения препарата молнупиравир и значимых преимуществах по сравнению со стандартной терапией в отношении скорости улучшения клинического состояния пациентов.

Количество пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень к 14–15-му дню исследования

Результаты исследования первичной конечной точки (количество пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень к Визиту 4) показали, что курс терапии лекарственным препаратом молнупиравир в течение 5 дней приводил к уменьшению (в 4 раза) количества пациентов, у которых через 2 недели после начала лечения наблюдалось ухудшение течения заболевания, по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию COVID-19 (2,5 и 10,0% соответственно, $p = 0,0149$) (рис. 1). Поскольку период проведения исследования пришелся на конец 2021 – начало 2022 г., можно предположить, что часть пациентов в обеих группах были инфицированы вариантом Дельта SARS-CoV-2, который характеризуется высокой частотой госпитализации и риском развития осложнений [23].

95% ДИ для доли пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень по сравнению с исходным состоянием к Визиту 4 в группе приема препарата молнупиравир составил 0,0065–0,0768, в группе стандартной терапии – 0,055–0,1716. Разница в долях между группами препарата молнупиравир и группой стандартной терапии была 0,075 (7,5%), 95% ДИ 0,0064–0,1490.

Изменения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения

Изменение (ухудшение или улучшение) клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения оценивали у пациентов на 2, 3 и 4-м визитах, что соответствовало 6–7, 11–12 и 14–15-му дню наблюдения. Оценку проводили по количеству пациентов (в %), которые достигли изменений по трем параметрам: достижение категории 0 (отсутствие вирусологических и клинических признаков инфекции) и достижение категории 1 (амбулаторный пациент без ограничения деятельности). Результаты по оценке изменения клинического статуса показаны в табл. 4. По результатам оценки ни у одного пациента в группе молнупиравира не наступило клиническое ухудшение к 6–7-му дню исследования. Было показано также, что в группе молнупиравира в 3 раза больше пациентов (19,2%, 23/120) достигли полного выздоровления (категория 0) уже через неделю от начала терапии по сравнению с группой стандартной терапии (6,7%, 8/120), разница в достижении эффекта статистически значима ($p = 0,0039$). К 11-му дню наблюдения более чем у половины пациентов в группе

**Таблица 3.** Исходные демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Молнупиравир (n = 120)	Стандартная терапия (n = 120)	Все пациенты (n = 240)
Возраст, годы (диапазон)	42,4 (18–77)	44,7 (18–74)	43,5 (18–77)
Мужской пол, n (%)	50 (41,6)	42 (35,0)	92 (38,3)
ИМТ, кг/м ² (диапазон)	27,4 (18–51)	28,0 (18–35)	27,7 (18–51)
Сопутствующие заболевания/состояния*, n (%)	85 (70,8)	84 (70,0)	169 (70,4)
Бронхиальная астма, n (%)	5 (4,5)	3 (2,5)	8 (3,5)
Хронический бронхит, n (%)	5 (4,5)	2 (1,7)	7 (3,0)
Гипертензия, n (%)	41 (36,9)	39 (32,8)	80 (34,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (3,6)	1 (0,8)	5 (2,7)
Ожирение, n (%)	36 (32,4)	42 (35,3)	78 (33,9)
Хронический гастрит, n (%)	3 (2,7)	2 (1,7)	5 (2,8)
Хронический пиелонефрит, n (%)	3 (2,7)	4 (3,3)	7 (3,0)
Менопауза, n (%)	3 (2,7)	6 (5,0)	9 (3,9)

*Кроме указанных в таблице были выявлены следующие сопутствующие заболевания с частотой 3 и менее для всей популяции пациентов: варикозная болезнь вен (1), гиперхолестеринемия (1), дуоденальная язва (1), железодефицитная анемия (2), ишемическая кардиомиопатия (1), кардиомиопатия (1), катаракта (1), кишечный дивертикул (1), лейомиома матки (2), миопия (1), нарушение толерантности к глюкозе (1), остеохондроз (1), дегенеративное заболевание позвоночника (1), подагра (1), аллергический ринит (1), сезонный аллергический ринит (1), сахарный диабет 1-го типа (1), сосудистое нарушение сетчатки (1), ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (2), постхолецистэктомический синдром (1), хроническая обструктивная болезнь легких (1), хронический синусит (1), хронический калькулезный холецистит (2), эссенциальная гипертензия (3)

молнупиравира отсутствовали клинические и вирусологические признаки инфекции.

Количество пациентов с отрицательным результатом ПНК SARS-CoV-2

Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших препарат молнупиравир, элиминация вируса регистрировалась в более ранние сроки, чем в группе стандартной терапии. В популяции ИТГ к 6–7-му дню наблюдения в группе молнупиравира элиминация вируса наблюдалась у 71,7% (86/120) пациентов, в группе стандартной терапии – у 58,3% (70/120) (рис. 2). Разница в динамике элиминации вируса между группами была статистически значимой ($p=0,030$). Сокращение сроков элиминации вируса SARS-CoV-2 в группе молнупиравира приводило к более быстрому исчезновению симптомов инфекционного заболевания и снижало риски развития осложнений COVID-19.

Оценка выраженности симптомов заболевания по шкале оценки основных симптомов COVID-19

В результате сравнительного анализа статистически значимые различия между исследуемыми

группами были выявлены по частоте пациентов с различной степенью выраженности симптома «кашель» к 11–12-му дню наблюдения ($p=0,0120$). В группе молнупиравира у 90,0% (108/120) пациентов симптом «кашель» отсутствовал к 11–12-му

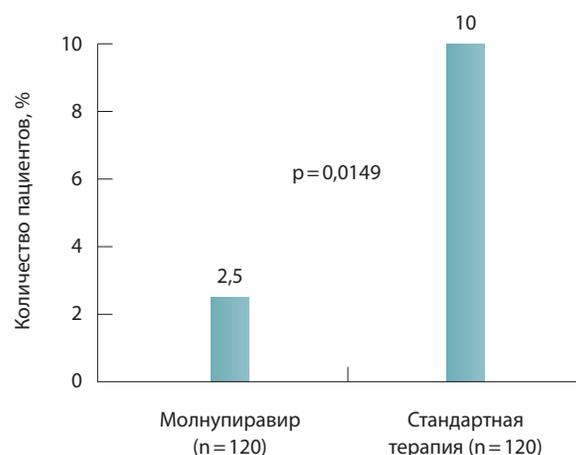


Рис. 1. Количество (%) пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую форму болезни на 14–15-й день наблюдения (ИТГ-анализ)

**Таблица 4.** Количество пациентов (%) с изменением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (ITT-анализ)

Показатель	Достижение категории 0 (полное выздоровление)	Достижение категории 1 и менее (отсутствие клинических проявлений, есть лабораторное подтверждение инфекции COVID-19)
МОЛ		
день 0* С	–	–
значение <i>p</i>		
МОЛ		
день 6–7 С	19,17	22,50
значение <i>p</i>	0,0039	0,0258
МОЛ		
день 11–12** С	57,50	60,83
значение <i>p</i>	0,0282	0,0097
МОЛ		
день 14–15 С	80,83	82,50
значение <i>p</i>	0,3472	0,2035

МОЛ – молниупиравир, С – стандартная терапия

* Отсутствуют данные на день 0. Начало терапии. Исходная точка оценки клинического статуса

** Окончание терапии

дню (108/120), а в группе стандартной терапии подобный результат не наблюдался ($p=0,012$). Статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены и в отношении частоты пациентов с различной степенью выраженности симптома «обоняние за последние 24 часа» к 6–7-му дню наблюдения ($p=0,0486$). В группе препарата молниупиравира количество пациентов, у которых обоняние не изменилось к 6–7-му дню наблюдения, составило 75,0% (90/120), а с полным отсутствием обоняния – 1,7% (2/120). В группе стандартной терапии доля пациентов, у которых обоняние не изменилось к 6–7-му дню наблюдения, составила 64,2% (77/120), с полным отсутствием обоняния – 7,5% (9/120). Кроме того, статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены по удельному весу пациентов с различной степенью выраженности симптома «вкусовая чувствительность за последние 24 часа» к 6–7-му дню наблюдения ($p=0,0423$). В группе приема препарата молниупиравир количество пациентов, у которых вкус не изменился к 6–7-му

дню, составило 94,2% (113/120), в то время как в группе стандартной терапии – 85,0% (102/120). Таким образом, применение молниупиравира ускоряет облегчение основных симптомов заболевания и улучшает общее состояние пациентов.

Оценка безопасности применения препарата Эсперавир® на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19

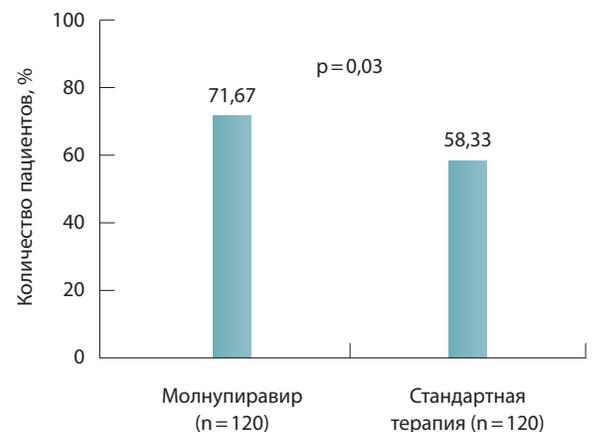
Частота пациентов с зарегистрированными случаями нежелательных явлений составила 16,7% (40/240). Всего у 40 пациентов отмечалось 52 нежелательных явления. Их частота в группах молниупиравира и в группе стандартной терапии была сопоставима. Наиболее частыми нежелательными явлениями среди пациентов обеих групп были повышение уровня аланинаминотрансферазы – 4,6% (11/240) и аспаратаминотрансферазы – 3,75% (9/240), диарея – 5,4% (13/240), тошнота – 2,9% (7/240). Все нежелательные явления имели транзиторный характер и не требовали отмены терапии.

Серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, не наблюдалось.

Таким образом, результаты исследования показали, что терапия препаратом Эсперавир® характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Обсуждение

Молниупиравир – один из перспективных препаратов этиотропной терапии для пациентов с COVID-19 в связи с доказанной эффективностью и безопасностью. Это позволяет назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями и большой лекарственной нагрузкой, а также

**Рис. 2.** Количество (%) пациентов с отрицательным результатом ПНК SARS-CoV-2 к 6–7-му дню наблюдения (ITT-анализ)



больным, получающим симптоматическое лечение состояний, сопровождающих основное заболевание. Кроме того, назначение молнупиравира обосновано для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы [17, 20].

В настоящей статье представлены результаты клинического исследования российского препарата Эсперавир® в пероральной лекарственной форме (капсулы) у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в сравнении со стандартной терапией, рекомендованной в России [10]. По результатам клинического исследования с участием 240 амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения из 12 российских центров, применение молнупиравира в течение 5 дней в дозе 800 мг 2 раза в сутки приводило к снижению в 4 раза риска ухудшения течения заболевания ко 2-й неделе исследования по сравнению со стандартной терапией. Необходимо отметить, что около 70% пациентов, принимавших участие в исследовании, имели сопутствующие заболевания (в основном ожирение II степени и выше и артериальную гипертензию).

Важным показателем для прогнозирования течения COVID-19 служит скорость элиминации вируса. У 71,7% пациентов, получавших молнупиравир, РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и/или ротоглотки не определялась уже на 6–7-й день от начала терапии, в то время как в группе сравнения такого эффекта удалось достичь лишь у 58,33% больных. У 19,2% (23/120) пациентов из группы молнупиравира к 6–7-му дню удалось достичь полного клинического выздоровления. В группе стандартной терапии излечение к этому моменту было зарегистрировано лишь у 5,8% (7/120).

Лечение COVID-19 с применением молнупиравира приводило также к значимому снижению по сравнению со стандартной терапией частоты и выраженности таких симптомов заболевания, как кашель, изменение обоняния и вкусовой чувствительности за последние 24 часа, уже через 6–7 дней от начала терапии. Полученные данные говорят о значимых преимуществах молнупиравира по сравнению со стандартной терапией в отношении динамики исчезновения симптомов COVID-19, снижения вирусной нагрузки, улучшения состояния пациентов и их клинического статуса. Терапия молнупиравиром хорошо переносилась, большинство нежелательных явлений были легкой степени тяжести, случаев отмены терапии или изменения дозы исследуемого препарата

в связи с развитием нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Целый ряд иностранных исследователей продемонстрировали клиническую эффективность терапии молнупиравиром по сравнению с группами больных COVID-19, для лечения которых были использованы другие противовирусные препараты либо применялась только патогенетическая и симптоматическая терапия [17, 24–26]. Результаты проведенного российского исследования показали, что по эффективности и безопасности препарат Эсперавир® сравним с препаратами с тем же действующим веществом, выпускаемыми зарубежными производителями, что служит обоснованием для включения препарата Эсперавир® в схемы этиотропной терапии COVID-19. Ограничение исследования – короткие сроки, сроки исследования в период смены циркулирующих генотипов – с дельты на омикрон.

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования «Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), капсулы, у взрослой популяции» показали преимущество терапии препаратом Эсперавир® над стандартной терапией у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в отношении снижения риска прогрессирования заболевания до более тяжелой формы и госпитализации, скорости элиминации вируса, динамики уменьшения степени выраженности симптомов инфекционного заболевания, улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, уменьшения рисков развития осложненного течения COVID-19 как у пациентов без факторов риска прогрессирования COVID-19, так и их имеющих до тяжелой формы заболевания. Результаты исследования продемонстрировали благоприятный профиль безопасности препарата Эсперавир® при его применении у пациентов с COVID-19. Полученные данные свидетельствуют о клинической целесообразности назначения Эсперавира пациентам с сопутствующими заболеваниями и большой лекарственной нагрузкой, а также больным, получающим симптоматическое лечение состояний, сопровождающих основное заболевание, для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проводилось при поддержке фармацевтической компании «ПРОМОМЕД РУС», Россия. Влияния на анализ и оценку результатов исследования фармацевтическая компания не оказывала.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Н.Ю. Пшеничная – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Х.Г. Омарова – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Л.А. Балькова – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

К.Я. Заславская – анализ результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Д.Н. Земсков – анализ клинико-лабораторных результатов исследования, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; А.В. Таганов – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования; П.А. Белый – анализ результатов, написание текста; А.В. Горелов – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста; Д.Ю. Пушкарь – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

¹World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int>.

²World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2022 Apr 22. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353403/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3-eng.pdf?sequence=1>.

³Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 15 (22.02.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.

⁴Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 16 (18.08.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf.

⁵Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir). Information for healthcare professionals and the public about Lagevrio [Internet]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir>.

⁶Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату молнупиравир (Эсперавир®) [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef/.

⁷Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 13 (14.10.2021). Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.

⁸Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации [Интернет]. Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf.

⁹United States Food & Drug Administration. Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment, Guidance for Industry [Internet]. 2020 Sept. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-covid-19-related-symptoms-outpatient-adult-and-adolescent-subjects-clinical-trials-drugs>.

¹⁰Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату молнупиравир (Лагеврио) [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8fcb51e-206b-4910-9e70-c5158523c633/.

Список литературы / References

- Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E, Shi Y, Sun E. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis.* 2020;11(7):512. doi: 10.1038/s41419-020-2721-8.
- Мирзаев КБ, Сычёв ДА. Изменение позиции по применению гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19. *Качественная Клиническая Практика.* 2020;(45):90–91. doi: 10.37489/2588-0519-2020-54-90-91. [Mirzaev KB, Sychev DA. Change of opinion on the use of hydroxychloroquine for COVID-19 treatment and prevention]. *Good Clinical Practice.* 2020;(45):90–91. Russian. doi: 10.37489/2588-0519-2020-54-90-91.]
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- Alhumaid S, Mutair AA, Alawi ZA, Alhmeed N, Zaidi ARZ, Tobaiqy M. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(4):180. doi: 10.3390/tropicalmed5040180.
- Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, Lytvyn L, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, da Silva ARA, Aryal D, Barragan FAJ, Bausch FJ, Burhan E, Calfee CS, Cecconi M, Chacko B, Chanda D, Dat VQ, De Sutter A, Du B, Freedman S, Geduld H, Gee P, Gotte M, Harley N, Hashimi M, Hunt B, Jehan F, Kabra SK, Kanda S, Kim YJ, Kissoon N, Krishna S, Kuppalli K, Kwizera A, Lado Castro-Ribal M, Lisboa T, Lodha R, Mahaka I, Manai H, Mendelson M, Migliori GB, Mino G, Nsutebu E, Preller J, Pshenichnaya N, Qadir N, Relan P, Sa-
bzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, Swanstrom R, Ugarte S, Uyeki T, Venkatapuram S, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Tran L, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Kawano-Dourado L, Jacobs M, Vandvik PO. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
- Hung YP, Lee JC, Chiu CW, Lee CC, Tsai PJ, Hsu IL, Ko WC. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2):220. doi: 10.3390/antibiotics11020220.
- Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2021;50:17–22. doi: 10.1016/j.coviro.2021.06.003.



8. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi RT, Baden LR, Woolley AE. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. medRxiv [Preprint]. 2022:2022.06.14.22276393. doi: 10.1101/2022.06.14.22276393.
9. Yoon JJ, Toots M, Lee S, Lee ME, Ludeke B, Luczo JM, Ganti K, Cox RM, Sticher ZM, Edpuganti V, Mitchell DG, Lockwood MA, Kolykhalov AA, Greninger AL, Moore ML, Painter GR, Lowen AC, Tompkins SM, Fearn R, Natchus MG, Plemper RK. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8):e00766-18. doi: 10.1128/AAC.00766-18.
10. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, Leist SR, Schäfer A, Dinnon KH 3rd, Stevens LJ, Chappell JD, Lu X, Hughes TM, George AS, Hill CS, Montgomery SA, Brown AJ, Bluemling GR, Natchus MG, Saindane M, Kolykhalov AA, Painter G, Harcourt J, Tamin A, Thornburg NJ, Swanstrom R, Denison MR, Baric RS. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020;12(541):eabb5883. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883.
11. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinnon KH 3rd, Liu H, Madden VJ, Krzystek HM, De C, White KK, Gully K, Schäfer A, Zaman T, Leist SR, Grant PO, Bluemling GR, Kolykhalov AA, Natchus MG, Askin FB, Painter G, Browne EP, Jones CD, Pickles RJ, Baric RS, Garcia JV. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021;591(7850):451–457. doi: 10.1038/s41586-021-03312-w.
12. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J. Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. *J Infect Dis*. 2021;224(5):749–753. doi: 10.1093/infdis/jiab361.
13. Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, Gribble J, Lu X, Andres EL, Bluemling GR, Lockwood MA, Sheahan TP, Sims AC, Natchus MG, Saindane M, Kolykhalov AA, Painter GR, Baric RS, Denison MR. Small-Molecule Antiviral β -d-N4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. *J Virol*. 2019;93(24):e01348-19. doi: 10.1128/JVI.01348-19.
14. Malone B, Campbell EA. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28(9):706–708. doi: 10.1038/s41594-021-00657-8.
15. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, Downs N, Walker L, Tansley-Hancock O, Greenhalf W, Woods C, Reynolds H, Marwood E, Mozgunov P, Adams E, Bullock K, Holman W, Bula MD, Gibney JL, Saunders G, Corkhill A, Hale C, Thorne K, Chiong J, Condie S, Pertinez H, Painter W, Wrixon E, Johnson L, Yeats S, Mallard K, Radford M, Fines K, Shaw V, Owen A, Laloo DG, Jacobs M, Griffiths G. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label,

Efficacy and safety of molnupiravir in adult outpatients with COVID-19

N.Yu. Pshenichnaya^{1,2} • Kh.G. Omarova¹ • L.A. Balykova³ • K.Ya. Zaslavskaya³ • D.N. Zemskov³ • A.V. Taganov⁴ • P.A. Belyy⁵ • A.V. Gorelov^{1,5} • D.Yu. Pushkar⁵

Background: One of the basic principles for the treatment of COVID-19 patients is the early initiation of etiotropic therapy. The evidence base for assessment of the efficacy and safety of antivirals for COVID-19 continues to expand with new clinical trials. One of the promising etiotropic medications is molnupiravir.

Aim: To evaluate the efficacy and safety of molnupiravir (Esperavir®) in outpatients with COVID-19.

Materials and methods: This randomized comparative open-label clinical study was conducted from December 1, 2021 to March 11, 2022 in 12 research centers in the Russian Federation. The study involved 240 outpatients with mild and moderate COVID-19. The mean age of patients was 43.5 years; 70.0% (168/240) of the patients had comorbidities, mainly obesity grade \geq II and arterial hypertension. The outpatients were treated with molnupiravir (Esperavir®, "PROMOMED RUS" LLC, Russia) in 4 capsules 200 mg twice daily (every 12 hours), with the single dose being 800 mg and the daily dose 1600 mg. Duration of treatment was 5 days. The patients were followed up for 28 days. The patients in the standard treatment group (n = 120) received antiviral therapy recommended for outpatients by the provisional guidelines effective at the

time of the study. Pathogenetic and symptomatic therapy in both groups was comparable.

Results: The results of the clinical study in 240 outpatients with mild or moderate COVID-19 showed that molnupiravir at a dose of 800 mg twice daily for 5 days significantly reduced (by 4-fold at days 14–15 of the follow-up) the risk of disease progression to more severe course, compared with the standard therapy group (2.5% (3/120) and 10.0% (12/120) of patients; $p=0.0149$.) By days 6–7 of the follow-up, the virus had been eliminated in 71.67% of the patients treated with the study drug and only in 58.3% (70/120) of the patients in the standard therapy group. Complete clinical recovery at days 6–7 was achieved in 19.2% (23/120) of the patients in the molnupiravir group, compared to 5.8% (7/120) in the standard therapy group. Compared to the standard therapy, treatment with molnupiravir also significantly reduced the frequency and severity of the disease symptoms, such as cough and change in odor or taste perception over the last 24 hours, already at 6–7 days after the start of treatment. Molnupiravir treatment was well tolerated, most adverse events were mild. There were no cases of drug withdrawal or dose modification of the study drug due to adverse events.

Conclusion: The results of the clinical study of antiviral agent molnupiravir (Esperavir®) have proven its benefits over standard therapy in outpatients with mild and moderate COVID-19 in terms of the disease worsening risk reduction and hospitalization, the rate of viral elimination, the changes in symptoms severity over time, improvement of the patients' general status and clinical condition and reduction of COVID-19 complications both in patients without and with risk factors for severe COVID-19 outcomes. The results of this study demonstrated a favorable safety profile of molnupiravir in COVID-19 patients.

Key words: molnupiravir, Esperavir®, acute respiratory viral infections, COVID-19

For citation: Pshenichnaya NYu, Omarova KhG, Balykova LA, Zaslavskaya KYa, Zemskov DN, Taganov AV, Belyy PA, Gorelov AV, Pushkar DYu. Efficacy and safety of molnupiravir in adult outpatients with COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(2):86–98. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-014.

Received 26 April 2023; revised 07 June 2023; accepted 13 June 2023; published online 20 June 2023



- dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12):3286–3295. doi: 10.1093/jac/dkab318.
16. Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ.* 2021;375:n2422. doi: 10.1136/bmj.n2422.
17. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509–520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
18. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(6):102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329.
19. Syed YY. Molnupiravir: First Approval. *Drugs.* 2022;82(4):455–460. doi: 10.1007/s40265-022-01684-5.
20. Петров ВА, Потапов АЛ, Ледовская ТИ, Таганов АВ. Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии. *FOCUS Эндокринология.* 2022;(1):8–14. doi: 10.47407/ef2022.3.1.p012. [Petrov VA, Potapov AL, Ledovskaya TI, Taganov AV. [Experience with the application of novel antiviral drugs in patients with comorbidities during the pandemic]. *FOCUS Endocrinology.* 2022;(1):8–14. doi: 10.47407/ef2022.3.1.p012.]
21. Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, Peng J, Yang X, Liu M, Zhang C, Yuan J, Wang H, Li S, Lu H, Zhong W, Liu Y. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2022;13:939573. doi: 10.3389/fphar.2022.939573.
22. Lee CC, Hsieh CC, Ko WC. Molnupiravir-A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(11):1294. doi: 10.3390/antibiotics10111294.
23. Shiehzadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract.* 2021;11(4):778–784. doi: 10.3390/clinpract11040093.
24. Whitley R. Molnupiravir – A Step toward Orally Bioavailable Therapies for Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(6):592–593. doi: 10.1056/NEJMe2117814.
25. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, Park WY, Hussein K, Kim SW, Ghosn J, Brown ML, Zhang Y, Gao W, Assaid C, Grobler JA, Strizki J, Vesnesky M, Paschke A, Butterson JR, De Anda C, the MOVE-IN study group. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with COVID-19. *NEJM Evid.* 2022;1(2):EVIDo2100044. doi: 10.1056/EVIDo2100044.
26. Mali KR, Eerike M, Raj GM, Bisoi D, Priyadarshini R, Ravi G, Chaliserry LF, Janti SS. Efficacy and safety of Molnupiravir in COVID-19 patients: a systematic review. *Ir J Med Sci.* 2022;1–14. doi: 10.1007/s11845-022-03139-y. Epub ahead of print.

Funding

The study was conducted with the support from the pharmaceutical company PROMOMED RUS, Russia. The pharmaceutical company had no influence on the analysis and evaluation of the study results.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' contribution

N.Yu. Pshenichnaya, project design, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; Kh.G. Omarova, data collection and management, analysis of the results, text writing; L.A. Balykova, design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; K.Ya. Zaslavskaya, analysis of the results, statistical analysis, text writing and editing; D.N. Zemskov, analysis of the clinical and laboratory results, statistical analysis, text writing and editing; A.V. Taganov, data collection and management, analysis and interpretation of the results; P.A. Belyy, analysis of the results, text writing; A.V. Gorelov, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, text editing; D.Yu. Pushkar, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Natalia Yu. Pshenichnaya – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work¹; Professor, Chair of Infectious Diseases, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

✉ Ul. Novogireevskaya 3a, Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Khadizhat G. Omarova – MD, PhD, Head of Clinical Research Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>. E-mail: omarova71@inbox.ru

Larisa A. Balykova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Pediatrics, Director of Medical Institute³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Kira Ya. Zaslavskaya – Assistant, Chair of Biological and Pharmaceutical Chemistry with Course of Organization and Management of Pharmacy, Medical Institute³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Dmitry N. Zemskov – Assistant, Chair of Biological and Pharmaceutical Chemistry with Course of Organization and Management of Pharmacy, Medical Institute³;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>. E-mail: dizem1978@gmail.com

Alexey V. Taganov – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with Course of Cosmetology, Faculty of Continuous Medical Education, Medical Institute⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matis87177@yandex.ru

Petr A. Belyy – MD, PhD, Senior Laboratory Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Faculty of General Medicine⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Aleksandr V. Gorelov – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Deputy Director for Research¹; Head of Chair of Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of General Medicine⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>. E-mail: zdn@pcr.ru

Dmitry Yu. Pushkar – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Urology⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>. E-mail: pushkardm@mail.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; ul. Novogireevskaya 3a, Moscow, 111123, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

³ National Research Ogarev Mordovia State University; ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, 430005, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Rakhmanovskiy per. 3, Moscow, 127994, Russian Federation