

Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии

В.А. Петров^{1,2}, А.Л. Потапов¹, Т.И. Ледовская³, А.В. Таганов⁴

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² Институт атомной энергии ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ – филиал ФГАОУ ВПО НИЯУ МИФИ, Москва, Россия;

³ ФГБУЗ «Волгоградский медицинский клинический центр» ФМБА России, Волгоград, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

vapetrov1959@mail.ru

Аннотация

Молнупиравир является препаратом прямого этиотропного действия, способным подавлять РНК-вирусы, к которым относятся различные возбудители острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая COVID-19, грипп и др.

Цель – оценка безопасности и переносимости препарата Эсперавир (молнупиравир) у взрослых пациентов с легким и среднетяжелым течением ОРВИ, имеющих хронические заболевания и находящихся на амбулаторном лечении.

Материалы и методы. Под наблюдением были 37 коморбидных пациентов – 21 (57%) мужчина и 16 (43%) женщин в возрасте от 18 до 57 лет, находившихся на амбулаторном лечении с симптомами ОРВИ, с подозрением на коронавирусную инфекцию по клинической картине или анализу эпидемиологического анамнеза и имеющих коморбидные заболевания. Оценивали безопасность и переносимость препарата Эсперавир (молнупиравир) по клинико-лабораторным критериям, а также по анкетированию с использованием протокола «COV19-QoL» для определения качества жизни и ее динамики до и после лечения. Наблюдение проведено в двух амбулаторно-поликлинических лечебных учреждениях в Московской и Волгоградской областях в период с февраля по апрель 2022 г. Пациенты, находясь на амбулаторном лечении, принимали Эсперавир по схеме: по 4 капсулы 200 мг или 2 раза в сутки (каждые 12 ч). Разовая доза составляла 800 мг. Суточная доза – 1600 мг. Продолжительность курса лечения – 5 сут.

Результаты. По результатам 5-дневного курса приема препарата Эсперавир (молнупиравир) регистрировали благоприятный профиль безопасности, положительную динамику, характеризовавшуюся купированием катарально-лихорадочного синдрома, а также исключением из схемы лечения жаропонижающих и нестероидных противовоспалительных препаратов после 3-го дня лечения у 26 (70%) пациентов. Все нежелательные явления носили легкий, транзиторный характер, не потребовали отмены препарата. В динамике наблюдения за пациентами выявлено статистически значимое изменение общего среднего балла качества жизни по опроснику «COV19-QoL», что свидетельствует об улучшении качества жизни. Терапия Эсперавиром (молнупиравир) позволяла предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелой формы и развитие угрожающих жизни состояний у таких пациентов.

Заключение. Терапия препаратом Эсперавир (молнупиравир) характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью у коморбидных пациентов. В условиях пандемии (при отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19) применение Эсперавира (молнупиравира) является обоснованным для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы и минимизирует риск развития постковидного синдрома. Использование Эсперавира (молнупиравира) снижает нагрузку на систему здравоохранения и имеет хорошие перспективы в отношении широкого спектра ОРВИ, вызванных РНК-вирусами, а с учетом короткого курса лечения (5 дней) и высокой эффективности является обоснованным в клиническом и экономическом аспекте.

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

Для цитирования: Петров В.А., Потапов А.Л., Ледовская Т.И., Таганов А.В. Опыт применения новых противовирусных препаратов у коморбидных пациентов в условиях пандемии. FOCUS Эндокринология. 2022. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.p012

Experience with the application of novel antiviral drugs in patients with comorbidities during the pandemic

Vladimir A. Petrov^{1,2}, Aleksandr L. Potapov¹, Tatiana I. Ledovskaya³, Aleksei V. Taganov⁴

¹ Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

² Institute of Atomic Energy of National Research Nuclear University MEPHI, Moscow, Russia;

³ Volgograd Medical Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Volgograd, Russia;

⁴ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

vapetrov1959@mail.ru

Abstract

Molnupiravir is a drug of direct (etiotropic) action capable of inhibiting RNA viruses including various causative agents of ARVI, including COVID-19, influenza, etc.

Aim. To assess safety and tolerability of Esperavir (molnupiravir) in adult patients with the mild to moderate ARVI, who had chronic disorders and received outpatient care.

Materials and methods. A total of 37 patients with comorbidities, 21 males (57%) and 16 (43%) females aged 18–57, were followed-up, who received outpatient care due to symptoms of ARVI, and had a suspected coronavirus infection based on the clinical manifestations or the epidemiological anamnestic data. The safety and tolerability of Esperavir (molnupiravir) were assessed based on the clinical and laboratory criteria and the survey conducted using the COV19-QoL protocol in order to define the quality of life and its dynamic changes before and after treatment. The patients were followed up in two outpatient clinics of the Moscow and Volgograd regions from February to April 2022. The patients who received outpatient care

took Esperavir in accordance with the following scheme: four 200-mg capsules or two times a day (every 12 hours). The single dose was 800 mg. The daily dose was 1600 mg. The duration of therapy was 5 days.

Results. Based on the results of the 5-day therapy with Esperavir (molnupiravir), a favorable safety profile was registered, together with the improvement characterized by jugulation of the catarrhal syndrome and fever, and by withdrawal of antipyretics and NSAIDs after the 3rd day of treatment in 26 patients (70%). All the adverse events were mild, transient, and did not require discontinuation of the drug. The patients' follow-up revealed significant changes in the general point average COV19-QoL score for the quality of life indicating the life quality improvement. Therapy with Esperavir (molnupiravir) made it possible to prevent the disease progression to severe forms and the development of life-threatening conditions in such patients.

Conclusion. In patients with comorbidities, therapy with Esperavir (molnupiravir) was characterized by favorable safety profile and good tolerability. The use of Esperavir (molnupiravir) during the pandemic (in patients with negative PCR test results for COVID-19) is reasonable for prevention of the disease progression to more severe forms and minimizes the risk of the post-COVID syndrome. The use of Esperavir (molnupiravir) reduces the burden on the health system, it has a broad perspective with regard to the wide range of ARVIs caused by RNA viruses, and, taking into account the short treatment course (5 days) and high efficacy, is reasonable in relation to both clinical and economic aspects.

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

For citation: Petrov V.A., Potapov A.L., Ledovskaya T.I., Taganov A.V. Experience with the application of novel antiviral drugs in patients with comorbidities during the pandemic. FOCUS Endocrinology. 2022. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.p012

В России в начале XXI в. до пандемии COVID-19 ежегодно заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом регистрировались более чем у 30 млн человек (это до 15% трудоспособного населения). По статистическим данным, ОРВИ, включая грипп и COVID-19, являются наиболее часто встречающимися инфекционными заболеваниями, на долю которых приходится до 90% всех инфекционных заболеваний. По данным Роспотребнадзора, ОРВИ продолжают удерживать лидерство в структуре инфекционной заболеваемости человека, и, в первую очередь, вследствие пандемии COVID-19 и сезонных подъемов ОРВИ [1, 2].

Сезонные респираторные инфекции, протекающие на фоне пандемии COVID-19, создают проблемы, которые обусловлены постоянной циркуляцией широкого спектра возбудителей (в частности, РНК-вирусов), высокой контагиозностью, трансмиссивностью, происходящей на фоне недостаточного уровня охвата вакцинопрофилактикой, что требует принятия оптимального решения [2].

Разработка и использование новых противовирусных препаратов не всегда позволяют кардинально решить проблему, так как некоторые из них оказываются малоэффективными в связи с высокой частотой мутаций вируса SARS-CoV-2. Доля коронавирусов до пандемии была сопоставима с вирусом гриппа в общей структуре респираторных вирусов и составляла около 15% от всех ОРВИ. Среди данного семейства выделяют несколько групп инфекционных агентов, вызванных β -коронавирусами (MERS-CoV, SARS-CoV), представляющих наибольшую опасность для человека. В настоящее время человечество столкнулось с пандемией COVID-19, вызванной новым коронавирусом – SARS-CoV-2, который уже насчитывает 13 серовариантов, включая «свежий» вариант – омикрон. В начале апреля 2022 г. зафиксированы крупнейшая с начала пандемии вспышка в Китае, подъемы заболеваемости в США, Европе и Африке, которые связаны с новой линией мутировавшего SARS-CoV-2 – стелс-омикрон. Омикрон имеет больше мутаций, чем другие штаммы, что позволяет ему быть более трансмиссивным и способным уклоняться от защиты иммунной системы и вакцин [3].

«После нескольких недель глобального снижения заболеваемости число зарегистрированных случаев COVID-19

снова растет во всем мире, особенно в некоторых частях Азии», – заявил журналистам в Женеве Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Тедрос Гебрейесус. По его словам, в начале марта 2022 г. зафиксирован восьмипроцентный рост выявления случаев COVID-19 – более 11 млн положительных тестов [4].

Экспресс-тесты при первичном обращении не вносят ясности из-за частых ложноотрицательных результатов. Анализ данных литературы по изменчивости SARS-CoV-2 показал, что вирус научился «уходить» от иммунного ответа и давал нетипичные ответы при иммуноферментном анализе: первыми появлялись иммуноглобулины (Ig) класса G и только потом M [5].

Коронавирусная инфекция как системное заболевание имеет дальнейшее развитие в виде постковидного синдрома, или «долгого» ковида. Варианты мутаций влекут за собой и изменения в клинической картине заболевания, и подчас COVID-19 может имитировать симптоматику сезонных ОРВИ и гриппа. Установлено, что значительная часть пациентов может переносить COVID-19 субклинически, что представляет угрозу в эпидемиологическом аспекте. Схожесть и полиморфизм клинических проявлений, риск развития тяжелых инфекционных и постинфекционных поражений органов и систем диктуют необходимость поиска новых противовирусных препаратов [6, 7].

Препарат молнупиравир первоначально был разработан для лечения гриппа в Университете Эмори, США. Однако этот препарат также продемонстрировал активность в отношении различных вирусов, включая SARS-CoV-2. Таргетные противовирусные молекулы влияют на РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) и оказывают терминирующее действие не только на SARS-CoV-2 и вирус гриппа, но и на другие РНК-вирусы. Аналоги нуклеозидов (адениновые, гуаниновые производные) влияют на активность РНК-зависимой РНК-полимеразы, блокируя синтез вирусной цепи РНК для широкого спектра РНК-вирусов, включая SARS CoV-2 [8, 9].

Молнупиравир (МК-4482, EIDD-2801) ингибирует распространение SARS-CoV-2, вызывая критический мутагенез путем внесения «ошибок» в вирусный геном. Основной мишенью является РНК-зависимая РНК-полимераза

(RdRp), влияя на которую нарушается «правильная» репликация и транскрипция генома коронавируса. Молнупиравир индуцирует мутагенез РНК SARS-CoV-2 путем образования стабильных пар оснований М-Г и М-А в активном сайте RdRp [10].

Препарат резистентен к корректирующей экзорибонуклеазе, кодируемой коронавирусами, в отличие от противовирусных «классических» аналогов нуклеозидов (фторурацил, рибавирин), что позволяет рассматривать его как перспективный препарат не только в отношении SARS-CoV-2, но и других РНК-вирусов. На основании полученных данных о молекулярной основе ингибирования молнупиравира раскрывается механизм летального мутагенеза, который в дальнейшем может позволить приступить к разработке соответствующих ингибиторов [11].

Молнупиравир представляет собой неактивную форму лекарства на основе изопропилового эфира β -D-N4-гидроксицитидина (NHC), описан как мощный ингибитор вируса гепатита мышей (MHV), респираторно-синцитиального вируса (RSV), вирусов гриппа А и В и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [12].

Два двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых (DBRPC) исследования фазы I молнупиравира показали, что суточная доза (1600 мг) безопасна и переносима без каких-либо серьезных побочных эффектов до 5,5 дня. Одно исследование фазы II DBRPC показало значительно более низкое время до клиренса (отрицательность РНК) с молнупиравиром 800 мг два раза в день по сравнению с плацебо (значение $p \log$ -rank=0,013), при легком и умеренном COVID-19 показал значительное снижение риска госпитализации или смерти на 50% ($p=0,0012$). Молнупиравир является первым пероральным противовирусным препаратом, который демонстрирует значительную пользу в снижении госпитализации или смертности при легкой форме COVID-19 и может стать важным оружием в борьбе с SARS-CoV-2 [13].

В исследовании W. Fischer и соавт. (2022 г.) среди 202 участников выделение вируса было значительно ниже у получавших 800 мг молнупиравира (1,9%) по сравнению с плацебо (16,7%) на 3-й день ($p=0,02$). На 5-й день вирус не был выделен у пациентов, получавших 400 или 800 мг молнупиравира, по сравнению с 11,1% тех, кто получал плацебо ($p=0,03$). Время до клиренса вирусной РНК было уменьшено, и большая доля в целом достигла клиренса у участников, получавших 800 мг молнупиравира по сравнению с плацебо ($p=0,01$). Молнупиравир хорошо переносился с одинаковым незначительным количеством нежелательных явлений во всех группах [14].

В феврале 2022 г. Минздрав России зарегистрировал новый препарат для лечения COVID-19 – Эсперавир. В его основе – действующее вещество молнупиравир. Результаты проведенного клинического исследования препарата Эсперавир (молнупиравир) доказали его превосходство над стандартной терапией у пациентов с COVID-19: высокий профиль безопасности; отсутствие серьезных нежелательных явлений; улучшение клинического статуса наступает в 2 раза быстрее (после 5 дней терапии);

снижение риска госпитализации и ухудшения состояния; достижение значения 0 по категориальной шкале ВОЗ у 42% (после 5 дней терапии), элиминация вируса у 9 из 10 пациентов после 5 дней терапии, к 10-му дню – у 100%; значимое улучшение клинических симптомов после 5 дней терапии [15].

По прошествии 2 лет пандемии исследователи многих стран заявили, что ПЦР-метод, используемый для выявления РНК коронавируса, дает высокий процент ложноотрицательных результатов. Это следует учитывать при масштабном скрининге во время эпидемического подъема ОРВИ. При постановке диагноза следует прежде всего сопоставлять симптомы и характер поражения легких, однако скудность клинических проявлений или бессимптомная болезнь может способствовать ошибочному диагнозу и привести к осложнениям в постковидном периоде [16, 17].

Под нашим наблюдением находились 37 взрослых коморбидных пациентов – 21 (57%) мужчина и 16 (43%) женщин в возрасте от 18 до 57 лет включительно, обратившихся в поликлинику с симптомами ОРВИ легкой и среднетяжелой степени, с подозрением на коронавирусную инфекцию по клинической картине или анализу эпидемиологического анамнеза, имеющих хронические заболевания органов и систем (итоговый диагноз ОРВИ). Оценивались безопасность и переносимость препарата Эсперавир (молнупиравир) в группе наблюдения по клинико-лабораторным критериям, а также по анкетированию с использованием протокола «COV19-QoL» для определения качества жизни и ее динамики до и после лечения. Наблюдение проведено на базе двух амбулаторно-поликлинических лечебных учреждений в Московской и Волгоградской областях в феврале – апреле 2022 г.

Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением в группу наблюдения не превышал 36 ч. Установленный диагноз острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей (J00-J06) с другими респираторными проявлениями (J10.1; J11.2) легкого и среднетяжелого течения исследуемым ставился на основании отрицательного результата экспресс-теста на COVID-19, наличия как минимум двух из общих симптомов ОРВИ с другими респираторными проявлениями (ринорея, заложенность носа, боль в горле, кашель, чиханье, головная боль, боль в горле). Степень тяжести заболевания определялась согласно Клиническим рекомендациям «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (утв. Минздравом России) [16].

В наблюдении критериями исключения были: повышенная чувствительность к препарату молнупиравир и/или другим компонентам исследуемого препарата, беременность или планирование беременности, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²). У пациентов с нарушением функции печени проводили контроль биохимических показателей крови.

Все исследуемые пациенты имели одно или несколько сопутствующих хронических заболеваний (вне обостре-

Таблица 1. Коморбидность у пациентов, получавших лечение препаратом Эсперавир (молнупиравир), n=37
Table 1. Comorbidities in patients who received Esperavir (molnupiravir), n=37

Коморбидность	n	%
СД 2	21	57
ОЖ 1-й степени	26	70
АГ 1–2-й степени	28	76
НАЖБП	11	30
СД 2+АГ 1–2-й степени	14	38
АГ 1–2-й степени + ОЖ	19	51

ния), подтвержденных в учетном медицинском документе – карте медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях взрослому населению (Учетная форма №025/у). Коморбидные пациенты имели следующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа (СД 2), ожирение (ОЖ) 1-й степени, артериальную гипертензию (АГ) 1–2-й степени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний: СД 2 – 21 (57%) пациент, ОЖ 1-й степени (индекс массы тела >30 кг/м²) – 26 (70%) пациентов, АГ 1–2-й степени – 28 (76%) пациентов, НАЖБП – 11 (30%) пациентов, также по два сопутствующих заболевания имели 14 (38%) пациентов – СД 2+АГ и 19 (51%) – АГ+ОЖ (табл. 1).

Таким образом, в наблюдение были включены пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями, ухудшающими прогноз, с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний. В период лечения всем пациентам рекомендовано использовать эффективные методы контрацепции.

Особые указания касались назначения лекарственного препарата Эсперавир женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2 лет), необходимо было подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо было провести после окончания приема лекарственного препарата.

Женщинам, способным к деторождению, в полной мере объясняли риски и тщательно инструктировали их по использованию эффективных методов контрацепции во время приема препарата и в течение 4 дней после его окончания. При предположении о возможном наступлении беременности необходимо было незамедлительно сообщить врачу. В исследовании не было зарегистрировано пациентов с вышеуказанными ограничениями (ретроспективно).

Пациенты, находясь на амбулаторном лечении, принимали Эсперавир по схеме: по 4 капсулы 200 мг или 2 раза в сутки (каждые 12 ч). Разовая доза составляла 800 мг. Суточная доза – 1600 мг. Продолжительность курса лечения – 5 сут. Лекарственный препарат Эсперавир принимался внутрь независимо от приема пищи. Капсулы проглатывали целиком, не вскрывая, не измельчая и не разжевывая их, запивая достаточным количеством жидкости (например, стакан воды).

Кроме того, пациенты получали симптоматическую терапию, включая жаропонижающие, болеутоляющие препараты, согласно Клиническим рекомендациям «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (утв. Минздравом России).

Обследование больных проводили до лечения, на 3 и 5-й день терапии и после окончания терапии по общепринятым клиническим, лабораторным (клинический и биохимический анализы крови) и инструментальным методам. В день исследования, до назначения терапии проводили забор биологического материала (мазок из рото- и носоглотки) на выявление антигенов коронавируса SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа – ИХА (экспресс-тестирование) производства компании Beijing Lepu Medical Technology Co., Ltd. Специфическая терапия могла быть назначена пациентам до получения результатов этого анализа. Через 14 дней после лечения исследуемым пациентам проводили качественный тест (обнаружено/не обнаружено) на наличие в цельной крови антител (IgM и IgG) против коронавируса SARS-CoV-2 и гриппа методом ИХА (экспресс-тестирование).

С учетом клиническо-эпидемиологических факторов и коморбидности пациентов оперативно в первые 36 ч заболевания назначена этиотропная терапия Эсперавиром (молнупиравиром), которая направлена на предотвращение возможных тяжелых проявлений болезни и минимизацию поражений различных органов и систем в постковидном периоде.

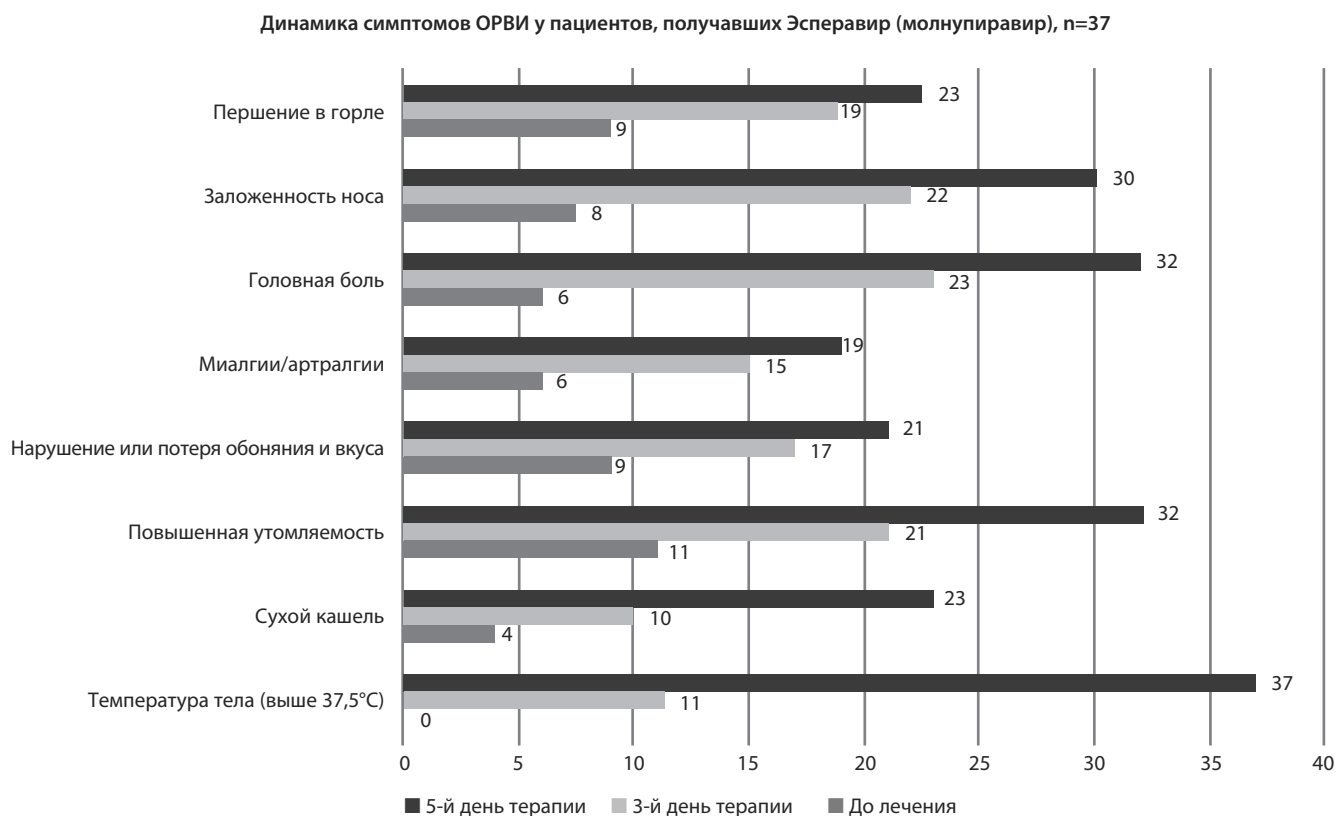
У исследуемых при обращении регистрировали такие симптомы, как повышение температуры тела – у 37 (100%), головная боль – 32 (86,5%), першение в горле – 23 (60,9%), сухой кашель – 23 (62,2%), повышенная утомляемость – 32 (86,5%), нарушение обоняния и/или вкуса – 21 (56,8%), артралгии и миалгии – 19 (51,4%), заложенность носа – 30 (81,1%); рис. 1.

Длительность течения заболевания, сопровождающегося лихорадкой и описанными симптомами, оценена в днях и количеством пациентов в период исследования. Применение Эсперавира (молнупиравира) позволило добиться положительной динамики, характеризовавшейся купированием катарально-лихорадочного синдрома, а также исключить из схемы лечения жаропонижающие и нестероидные противовоспалительные препараты после 3-го дня лечения у 26 (70%) пациентов.

Ускорение клинического улучшения и сокращение времени выздоровления свидетельствуют о фармакоэкономических преимуществах (снижение нагрузки на систему здравоохранения) при использовании препарата Эсперавир (молнупиравир) у коморбидных пациентов.

Коморбидность связана с более высокими показателями смертности, инвалидности, с побочными эффектами лечения, а также с более низким качеством жизни. По результатам нашего наблюдения у коморбидных пациентов терапия Эсперавиром (молнупиравиром) характеризовалась благоприятным профилем безопасности. По оценке врачей, у пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

Рис 1. Частота встречаемости симптомов ОРВИ у пациентов, получающих Эсперавир (молнупиравир).
Fig. 1. Prevalence of ARVI symptoms in patients who receive Esperavir (molnupiravir).



Нежелательные реакции или явления в группе наблюдения: диарея – 2 (5,4%) пациента, тошнота – у 1 (2,7%) пациента, дискомфорт в эпигастральной области – у 4 (10%) пациентов, незначительное повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и других печеночных ферментов наблюдали у 7 (18%) пациентов не более двух верхних границ нормы. После окончания терапии была отмечена нормализация значений. Отмены препарата и медикаментозной коррекции не потребовалось. Все нежелательные явления носили легкий характер, завершились в рамках оцениваемого периода без последствий и не потребовали отмены препарата.

В ходе проведения исследования у пациентов, получавших терапию представленным препаратом, наблюдались положительная динамика вплоть до нормализации, снижение уровня таких маркеров воспаления, как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и D-димер. Содержание D-димера в крови у пациентов в ходе наблюдения статистически значимо ($p \leq 0,05$) снижалось к 14-му дню – от 4,21 мг/л (до лечения/среднее значение), до 1,82 мг/л (после лечения, 14-й день). Установлено значимое снижение С-реактивного белка (до лечения/среднее значение) – 72,72 мг/л, к 5-му дню регистрировали снижение до 21,4 мг/л ($p \leq 0,05$).

Таким образом, терапия не оказала негативного влияния на лабораторные показатели (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагуло-

грамма), что свидетельствует о безопасности проводимой терапии у коморбидных пациентов.

Негативного влияния на показатели жизненно важных функций – артериального давления, частоты сердечных сокращений, отклонений от нормы показателей электрокардиограммы – также не наблюдалось.

В группе наблюдения проводилось анкетирование по протоколу «COV19-QoL» для определения качества жизни и ее динамики до и после лечения (табл. 2).

В динамике наблюдения за пациентами выявлено статистически значимое изменение общего среднего балла качества жизни по опроснику «COV19-QoL» ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении качества жизни. Общее значение «COV19-QoL» в выборке (до лечения) указывает на умеренный уровень негативного воздействия заболевания на качество жизни ($M=3,05$), в то время как после лечения пациенты ощущали это влияние в сравнительно меньшей степени ($M=2,56$). При этом произошло снижение количества баллов по каждому вопросу опросника «COV19-QoL», т.е. наблюдался регресс по всей шкале «COV19-QoL», по всем категориям вопросов при сравнении результатов до/после лечения. Наибольшая динамика в контексте повышения качества жизни регистрировалась при ответе на вопрос: «Я думаю, что мое психическое здоровье ухудшилось».

Таким образом, терапия препаратом Эсперавир (молнупиравир) характеризуется предсказуемым благоприятным профилем безопасности у пациентов, имеющих

Таблица 2. Средние арифметические общие баллы по протоколу «COV19-QoL» [18] до и после лечения (5-й день) у 37 пациентов
 Table 2. Overall COV19-QoL mean scores [18] obtained before and after treatment (day 5) for 37 patients

Протокол «COV19-QoL»	M±m до лечения	M±m после лечения	Отклонение M1/M2, % (до/после)
1. Я считаю, что у меня качество жизни сейчас ниже, чем раньше	3,05	2,59	-15,1
2. Я думаю, что мое психическое здоровье ухудшилось	3,29	2,78	-15,5
3. Я думаю, что мое физическое здоровье может ухудшиться	3,15	2,45	-22,2
4. Я чувствую себя более напряженным, чем раньше	3,08	2,68	-13,0
5. Я чувствую себя более подавленным, чем раньше	2,86	2,46	-14,0
6. Я чувствую, что моя личная безопасность находится под угрозой	2,91	2,43	-16,5
Средний общий балл	3,05	2,56	-16,1

Примечание. M – среднее арифметическое значение, M1/M2 – отношение M±m до лечения/M±m после лечения (в процентном соотношении).

статус коморбидности. Наблюдение показало, что терапия молнупиравиром позволяла предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелой формы и развитие угрожающих жизни состояний у таких пациентов.

Учитывая эти данные, после окончания лечения через 14 дней пациентам были определены антитела (IgM и IgG) в отношении COVID-19 и гриппа с помощью экспресс-тестов ИХА. Согласно описанию использованного теста, в ходе исследования устанавливалась качественная характеристика – наличие или отсутствие антител.

Из 37 исследуемых пациентов с установленным диагнозом ОРВИ при отрицательном результате ПЦР-теста на COVID-19 имели суммарные антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 4 (8,1%) пациента, только IgG – 26 (70,2%) человек. У 6 (16,2%) пациентов обнаружены антитела IgG к вирусу гриппа.

У пациентов с выявленными антителами класса G к SARS-CoV-2 провели дополнительный количественный ИФА-тест с указанием уровня антител в единицах BAU (BAU – binding antibody units – единицы связывающих антител) – единицы, принятые первым международным стандартом ВОЗ. Использовали рекомендуемую ВОЗ шкалу: от 0 до 10 BAU/мл – результат считать отрицательным, антител практически нет; при 80–149,9 BAU/мл – вируснейтрализующий эффект сохраняется только в 50% образцах проб; при 150 BAU/мл и более все образцы обладали вируснейтрализующим эффектом; 500 BAU/мл и выше = выработан максимальный уровень антител, вируснейтрализующий эффект ярко выражен. У 31 (83,7%) пациента обнаружены титры антител (COVID-19) в количестве: IgG>10 BAU/мл – у 12 (32,4%) пациентов, IgG >150 BAU/мл – у 17 (45,9%) пациентов, 500 BAU/мл и выше обнаружено не было.

Полученные результаты доказывают целесообразность назначения препарата Эсперавир (молнупиравир) при ОРВИ даже при отсутствии положительного ПЦР-теста с учетом эпидемиологической обстановки, клинического статуса пациента, особенно коморбидных состоя-

ний, а также оценки «польза терапии/риск развития» или утяжеления состояния и минимизации проявлений в постковидном периоде. С высокой долей вероятности можно предположить, что под общей маской ОРВИ мог протекать как COVID-19, так и сезонный грипп. Выбор терапии был оправдан по причине эффективного влияния Эсперавира (молнупиравира) на все штаммы SARS-CoV-2 и другие РНК-вирусы (вирус гриппа).

Выводы

1. В условиях пандемии (при отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19) у пациентов с коморбидными заболеваниями и имеющих клиническую картину, характерную для новой коронавирусной инфекции и ОРВИ, применение Эсперавира (молнупиравира) является обоснованным для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы, минимизирует риск развития постковидного синдрома.

2. Применение Эсперавира (молнупиравира) позволяет добиться положительной динамики у коморбидных пациентов с ОРВИ и приводит к быстрому регрессу лихорадочно-катарального синдрома, нормализации температуры тела после 3 дней приема у 70% пациентов.

3. Эсперавир (молнупиравир) показал высокую эффективность и хорошую переносимость по клинико-лабораторным критериям. Все нежелательные явления носили легкий характер, не потребовали отмены препарата и медикаментозной коррекции.

4. Использование молнупиравира снижает нагрузку на систему здравоохранения, имеет хорошие перспективы в отношении широкого спектра ОРВИ, вызванных РНК-вирусами (включая грипп), а с учетом короткого курса лечения (5 дней) и высокой эффективности является обоснованным в клиническом и экономическом аспекте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, А.Л. Чернышев, Г.Л. Осипова, М.В. Самсонова. НИИ пульмонологии ФМБА России. Пульмонология. 2015; 5:11–9. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po diagnostike i lecheniiu tiazhelykh form grippa. A.G. Chuchalin, S.N. Avdeev, A.L. Chernyshev, G.L. Osipova, M.V. Samsonova. NII pul'monologii' FMBA Rossii. Pul'monologiya. 2015; 5: 11–9. (in Russian).]
2. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news>
3. Малинникова Е.Ю. Журнал Терапия [Malinnikova E.Yu. Zhurnal Terapiia (in Russian).]
4. <https://news.un.org/ru/story/2022/03/1420022>
5. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021; 49 (1): 21–9. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.011
6. McArthur L, Sakthivel D, Ataie R et al. Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103 (2): 625–38. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0564. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32618260; PMCID: PMC7410412.
7. Никифоров В.В., Орлова Н.В., Ломайчиков В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID-19 в практике врача поликлиники. Медицинский алфавит. 2021; 1 (11): 29–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-11-29-33 [Nikiforov V.V., Orlova N.V., Lomaichikov V.V. Ostrye respiratornye virusnye infektsii v pandemii COVID-19 v praktike vracha polikliniki. Meditsinskii alfavit. 2021; 1 (11): 29–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-11-29-33 (in Russian).]
8. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балькова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливи́р (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (3): 10–7. Приложение. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17 [Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Balykova L.A., Pushkar' D.Yu. COVID-19: nabor simptomov ili sistemnaia patologiya? Klinicheskaya leksiia. Chast' 2. Areplivir (favipiravir) v terapii patsientov s koronavirusnoi infektsiei: predposylki dlia naznacheniia i pervye rezul'taty ispol'zovaniia. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniia, obuchenie. 2020; 9 (3): 10–7. Prilozhenie. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17 (in Russian).]
9. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB et al. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules* 2021; 26 (19): 5795. DOI: 10.3390/molecules26195795. PMID: 34641339; PMCID: PMC8510125.
10. Kocic G, Hillen HS, Tegunov D et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 279. DOI: 10.1038/s41467-020-20542-0. PMID: 33436624; PMCID: PMC7804290.
11. Hall MD, Anderson JM, Anderson A et al. Report of the National Institutes of Health SARS-CoV-2 Antiviral Therapeutics Summit. *J Infect Dis* 2021; 224 (Suppl. 1): S1–S21. DOI: 10.1093/infdis/jiab305. PMID: 34111271; PMCID: PMC8280938.
12. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* 2021; 591 (7850): 451–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03312-w. PMID: 33561864; PMCID: PMC7979515.
13. Singh AK, 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. PMID: 34742052; PMCID: PMC8556684.
14. Fischer W, Eron JJ, Holman W et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jun 17: 2021.06.17.21258639. DOI: 10.1101/2021.06.17.21258639. Update in: *Sci Transl Med* 2022; 14 (628): eabl7430. PMID: 34159342; PMCID: PMC8219109.
15. Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата JBC00101 (Эсперавир МНН: молнупиравир), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции. 2022 г. [Otkrytoe dvukhetapnoe mnogotsentrovoe issledovanie po otsenke osnovnykh farmakokineticheskikh parametrov, bezopasnosti, a takzhe effektivnosti v otnoshenii COVID-19 lekarstvennogo preparata JBC00101 (Esperavir MNN: molnupiravir), kapsuly (OOO "PROMOMED RUS", Rossiia) u vzrosloi populatsii. 2022 g. (in Russian).]
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия №15 от 22.02.2022. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia №15 ot 22.02.2022 (in Russian).]
17. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P et al. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73 (1): 1–11.
18. Repišti S, Jovanović N, Russo M et al. COVID-19 – Impact on Quality of Life (COV19-QoL) scale (v1.5) 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Петров Владимир Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. научно-образовательным отделом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения, ИАТЭ НИЯУ МИФИ. E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Vladimir A. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; Institute of Atomic Energy of National Research Nuclear University MEPhI. E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Потапов Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., заведующий отделом анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: ALP8@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3752-3107

Aleksandr L. Potapov – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: ALP8@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3752-3107

Ледовская Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, директор ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. E-mail: mailto:ledovskay@list.ru

Tatiana I. Ledovskaya – Cand. Sci. (Med.), Volgograd Medical Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency. E-mail: mailto:ledovskay@list.ru

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: matis87177@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5056-374X

Aleksei V. Taganov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: matis87177@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5056-374X

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.05.2022

ЭСПЕРАВИР®

МОЛНУПИРАВИР



Новый препарат направленной противовирусной терапии



После 5 дней элиминация (полное выведение) вируса из организма у 9 из 10 пациентов¹



Каждый второй пациент добился полного выздоровления*¹



Благоприятный профиль безопасности¹



Снижение риска госпитализации и ухудшения состояния пациентов¹

ВНЕСЕН В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ: «ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)». ВЕРСИЯ 15 (22.02.2022)

ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ЛЕГКОГО ИЛИ СРЕДНЕГО ТЕЧЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ



Продолжительность курса лечения — 5 суток

Лечение лекарственным препаратом ЭСПЕРАВИР® должно быть начато при появлении первых симптомов заболевания!***

*0 баллов по категориальной порядковой шкале клинического статуса ВОЗ

**Лечение лекарственным препаратом ЭСПЕРАВИР® должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания

¹ Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата JCB00101, капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции, MOL-112021, 2022г

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ