

Л.А. БАЛЫКОВА, Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ, Х.Г. ОМАРОВА,
Д.Ю. ПУШКАРЬ, К.Я. ЗАСЛАВСКАЯ, Д.Н. ЗЕМСКОВ,
А.В. ТАГАНОВ, П.А. БЕЛЫЙ, А.В. ГОРЕЛОВ, Е.Д. КОЗЛОВ,
О.И. ШЕПЕЛЕВА, В.И. ПРЕКИНА, Е.В. СЕМЕНОВА

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ НЕТЯЖЕЛОГО COVID-19 У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ: В ФОКУСЕ МОЛНУПИРАВИР

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, этиотропная терапия, прогрессирование заболевания, молнупиравир, элиминация вируса.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с нетяжелым течением COVID-19. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное сравнительное открытое клиническое исследование молнупиравира (800 мг дважды в день курсом 5 дней в дополнение к симптоматической/патогенетической терапии) при подтвержденном COVID-19 в сравнении со стандартной терапией. Рандомизированы 240 пациентов (средний возраст – 43,5 года; 70% имели факторы риска) в отношении 1:1 в группу молнупиравира и группу стандартной терапии. Клиническую эффективность оценивали по результатам анализа ежедневного дневника пациента, данных физикального осмотра и ПНК SARS-CoV-2 в мазке из рото- и носоглотки. Первичной конечной точкой была доля пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень относительно исходного состояния через 2 недели от начала болезни. Достоверность оценивали при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера. **Результаты.** Молнупиравир: а) в 4 раза снижал риск прогрессирования заболевания к 14-15-му дню наблюдения в сравнении с риском в группе контроля (2,5% и 10% пациентов соответственно, $p = 0,0149$); б) ускорял элиминацию вируса к 6-7-му дню наблюдения (71,67% против 58,33% соответственно); в) ускорял клиническое выздоровление (которое к 6-7-му дню имели 19% пациентов группы молнупиравира и 6% пациентов на стандартной терапии); г) уменьшал частоту и выраженность симптомов COVID-19: кашель, агеузия. Частота нежелательных явлений у участников исследования была сопоставимой.

Выводы. Назначение молнупиравира позволяет снизить риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, уменьшить выраженность клинических проявлений COVID-19, вероятно, за счет ускорения элиминации вируса. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования молнупиравира для лечения COVID-19 в амбулаторных условиях.

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала существенным вызовом для мирового здравоохранения [12]. Несмотря на беспрецедентные меры, предпринятые при организации медицинской помощи, COVID-19 продолжает представлять серьезную проблему [5]. Вирус SARS-CoV-2 обладает высокой изменчивостью, постоянно эволюционирует, создавая реальную угрозу системе здравоохранения [23, 26], и если в первую и вторую волну пандемии были озабочены высокой смертностью пациентов из-за отсутствия эффективных методов этиотропного лечения [20], то во время пандемии SARS-CoV-2 Omicron врачи столкнулись с многократным ростом заболеваемости нетяжелыми формами заболевания, которые клинически почти неотличимы от других ОРВИ. При этом постковидные осложнения (возникающие как в остром, так и отдаленном периоде COVID-19), особенно у пациентов, не получавших этиотропную терапию и имеющих факторы риска, являются не менее серьезными,

чем в период доминирования штаммов γ и δ [10]. Всё это сместило акценты в оказании медицинской помощи на уровень первичного звена [19] и сделало крайне актуальным поиск универсальных этиотропных препаратов, эффективных в отношении большинства РНК-содержащих возбудителей ОРВИ.

Наряду с ожирением, артериальной гипертензией и другими факторами риска [16, 30], вирусная нагрузка, максимальная в первые дни болезни, во многом определяет тяжесть и прогноз коронавирусной инфекции [9, 17, 29]. И раннее начало специфической противовирусной терапии, в том числе препаратами фавипиравира, способствует более быстрому регрессу клинической симптоматики и препятствует формированию осложнений [2, 24].

Молнупиравир – препарат, эффективный в отношении широкого спектра РНК-вирусов [21, 25], что позволяет назначать его при манифестации симптомов ОРВИ, когда этиология еще не ясна. Его механизм действия связан с ингибированием репликации вирусов за счет «катастрофы вирусных ошибок» [18]. Молнупиравир продемонстрировал высокую активность в отношении SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях [22, 27], доказал безопасность и хорошую переносимость в клинической практике [8, 13]. У невакцинированных пациентов был ассоциирован с 30%-ным снижением риска госпитализации и смерти, снижением уровней РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки, а в общей популяции пациентов – с более коротким временем до отрицательного ПЦР-теста по сравнению с плацебо [11, 14]. На основании результатов исследований молнупиравир рекомендован ВОЗ к применению у амбулаторных «нетяжелых» пациентов с COVID-19 с высоким риском неблагоприятных исходов [15].

В Российской Федерации также был разработан и зарегистрирован препарат молнупиравира – Эсперавир®, капсулы [3], который был в последующем включен в схемы терапии пациентов во Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1].

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с нетяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования и участники. Клиническое исследование «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» [4] проходило с 1 марта 2021 г. по 11 марта 2022 г. в 12 субъектах РФ в два этапа.

После I этапа, предусматривавшего оценку переносимости препарата (800 мг двукратно в сравнении с 800 мг однократно), был инициирован II этап исследования, имевший рандомизированный сравнительный дизайн. Рандомизировано 240 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 18–80 лет включительно невакцинированных или вакцинированных более чем за 1 месяц до настоящего исследования, имевших симптомы COVID-19 и положительный ПЦР или экспресс-тест к антигенам SARS-CoV-2 в течение последних 5 дней.

В исследование не включали беременных, кормящих, имевших детородный потенциал, но не желавших использовать надёжные методы контрацепции, уже принимавших молнупиравир или имевших аллергию на данный препарат или его компоненты, а также пациентов, нуждающихся в приеме препаратов запрещенной терапии.

Письменное информированное согласие получено от всех участников.

После процедуры скрининга участников рандомизировали на две группы в соотношении 1:1. *Первая группа* пациентов получала исследуемый препарат молнупиравир по 0,8 г дважды в день курсом 5 дней в сочетании со средствами патогенетической и симптоматической терапии, регламентированными действующими на тот момент ВМП [1]. *Вторая группа* участников получала стандартную противовирусную (за исключением средств запрещенной терапии – вакцины против вирусных инфекций, антиковидная плазма, моноклональные антитела с вируснейтрализующим действием), патогенетическую и симптоматическую терапию.

Эффективность и безопасность терапии оценивали по: 1) результатам заполнения пациентом дневника (включающего в том числе шкалу оценки основных симптомов COVID-19); 2) данным объективного осмотра (с определением клинического статуса по категориальной порядковой шкале) на каждом визите; 3) исследованию ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки до первого отрицательного результата [4]. Проведено шесть визитов: 0 (скрининг, не более 48 ч); 1 (рандомизация, день 1); 2 (день 6–7); 3 (день 11–12); 4 (день 14–15); 5 (день 21±1); 6 (завершение исследования, день 28±1). При этом визит 1 мог совпадать с визитом 0, а визиты 4–6 могли быть проведены очно или посредством телефонного звонка у пациентов с разрешением симптомов и отрицательным ПЦР-тестом.

Первичным критерием эффективности была доля пациентов с прогрессированием COVID-19 до более тяжелого течения (с ухудшением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения течения COVID-19 (табл. 1) на две и более категории к 14–15-му дню наблюдения (визит 4).

Таблица 1

Категориальная порядковая шкала клинического улучшения

| Состояние пациента | Описание | Категория |
|--|--|-----------|
| Неинфицированный | Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции | 0 |
| Амбулаторный | Отсутствуют ограничения жизнедеятельности | 1 |
| | Ограничения жизнедеятельности имеются | 2 |
| Госпитализирован нетяжелое течение заболевания | Госпитализирован, кислородная терапия <u>отсутствует</u> | 3 |
| | Оксигенация с помощью маски или назальной канюли | 4 |
| тяжелое течение заболевания | Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация | 5 |
| | Интубация или механическая вентиляция легких | 6 |
| крайне тяжелое течение заболевания | Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопресоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) | 7 |
| Умерший | Смерть | 8 |

Также оценивались вторичные критерии эффективности:

- динамика клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на визитах 2 и 3 (табл. 1): доля пациентов с ухудшением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на ≥ 1 категорию; доля пациентов, достигших категории 0 к визитам 2, 3; доля пациентов, достигших категории 1 к визитам 2, 3;
- доля пациентов с отрицательным анализом ПНК SARS-CoV-2 к визитам 2, 3 и 4;
- оценка выраженности симптомов к визитам 2–6 по шкале оценки основных симптомов COVID-19 (табл. 2).

Таблица 2

Шкала оценки основных симптомов COVID-19

| № | Симптом Для п. 1–10 необходимо оценить тяжесть каждого симптома (по наихудшей оценке) за последние 24 ч | Оценка | Степень тяжести |
|-----|--|--------|---|
| 1. | Заложенность носа или насморк | | Отсутствует = 0 Умеренная = 1 Выраженная = 2 Тяжелая = 3 |
| 2. | Боль в горле | | |
| 3. | Одышка или затрудненное дыхание при нагрузках | | |
| 4. | Кашель | | |
| 5. | Утомляемость | | |
| 6. | Боль в мышцах или во всем теле | | |
| 7. | Головная боль | | |
| 8. | Озноб | | |
| 9. | Лихорадка (температура тела >38 °С) | | |
| 10. | Тошнота | | |
| 11. | Рвота за последние 24 ч | | Отсутствует = 0 1–2 раза = 1 3–4 раза = 2 ≥ 5 = 3 |
| 12. | Диарея (жидкий или водянистый стул) за последние 24 ч | | Отсутствует = 0 1–2 раза = 1 3–4 раза = 2 ≥ 5 = 3 |
| 13. | Обоняние за последние 24 ч | | Обоняние не изменилось = 0 Снижение обоняния = 1 Обоняние отсутствует полностью = 2 |
| 14. | Вкусовая чувствительность за последние 24 ч | | Вкус не изменился = 0 Снижение вкуса = 1 Вкус отсутствует полностью = 2 |

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась независимыми экспертами с использованием сертифицированного программного обеспечения (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22; актуальная версия, лицензия GPL-2/GPL-3).

Качественные данные представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов).

После проверки на нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова) для сравнения показателей использовались непараметрические методы оценки.

Для анализа первичного и вторичных показателей эффективности использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера или критерия χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

1. Безопасность, переносимость и фармакокинетические молнупиравира у здоровых добровольцев. В ходе I этапа клинического исследования был выявлен высокий профиль безопасности и хорошая переносимость молнупиравира в различных дозах, не выявлено критериев остановки клинического исследования, а фармакокинетический профиль лекарственного препарата был сравним данными литературы [8, 11, 13, 22, 27]. Поэтому был инициирован II этап исследования, в ходе которого оценивались эффективность и безопасность молнупиравира в сравнении со стандартной терапией у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

2. Эффективность молнупиравира в качестве этиотропного средства у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией. На II этапе клинического исследования после процедуры скрининга, включавшей 246 пациентов, 240 участников (92 мужчин (38,3%), 148 женщин (61,7%)) были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу терапии молнупиравиром (120 человек) и в группу стандартной терапии (120 человек). В ходе исследования были исключены 4 пациента в связи с появлением критерия исключения. Завершили исследование 236 пациентов (118 пациентов в группе терапии молнупиравиром) и 118 пациентов в группе стандартной терапии). Обе группы были сопоставимы по демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам. Средний возраст пациентов составил 43,5 года; 169 (70%) пациентов имели факторы риска прогрессирования COVID-19 [6], среди которых преобладали ожирение (33,9%) и артериальная гипертензия (34,8%).

Доля пациентов с прогрессированием течения COVID-19 к 14-15-му дню наблюдения (визит 4) по сравнению с исходным состоянием в группе терапии молнупиравиром составила 1,69% (2/118), в группе стандартной терапии – 8,47% (10/118). Анализ первичной конечной точки показал, что пациенты, принимавшие молнупиравир, в 4 раза реже имели прогрессирование заболевания до более тяжелого по сравнению с пациентами на стандартной терапии ($p = 0,0149$). Поскольку исследование проводилось в период с 01.12.2021 г. по 11.03.2022 г., когда преобладал штамм SARS-CoV-2 Delta [1, 20], можно предположить, что часть пациентов были инфицированы именно этим вариантом COVID-19.

Изменение клинического статуса оценивали на визитах 2 и 3 по доле (%) пациентов, достигших изменений по трем параметрам: ухудшение на одну и более категорию, достижение категории 0 и категории 1 по категориальной порядковой шкале. В группе терапии молнупиравиром не зафиксировано ни единого случая ухудшения клинического состояния к 6-7-му дню исследования (визит 2) и 11-12-му дню наблюдения (визит 3). Напротив, 23 (19%) пациента, получавшие молнупиравир, достигли полного выздоровления (категория 0) уже к 6–7-му дню от начала терапии, что в 3 раза превзошло аналогичный показатель в группе стандартной терапии (табл. 3).

В группе терапии молнупиравиром доля пациентов с отрицательным анализом ПНК SARS-CoV-2 к визиту 2 составила 72,88% (86/118), в группе стандартной терапии – 59,32% (70/118); к визиту 3 в группе терапии молнупиравиром – 97,46% (115/118), в группе стандартной терапии – 94,07% (111/118); к визиту 4 в группе приема молнупиравира – 97,46% (115/118), в группе стандартной терапии – 94,07% (111/118). В результате сравнительного анализа статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены к визиту 2 ($p = 0,0278$) и визиту 3 ($p = 0,0091$).

Таким образом, в группе пациентов, получавших молнупиравир, элиминация вируса наблюдалась в более ранние сроки, чем в группе стандартной терапии. Можно предположить, что данное обстоятельство обуславливает более быстрое исчезновение симптомов инфекционного заболевания у пациентов, принимающих молнупиравир, и снижает риски развития осложнений COVID-19.

В группе пациентов, получавших молнупиравир, симптом «кашель» к визиту 3 отсутствовал у 90,68% (107/118), а с «умеренной» степенью тяжести – у 9,32% (11/118) пациентов против 75,83% (90/118) и 23,73% (28/118) в группе стандартной терапии соответственно.

Таблица 3

Доля пациентов с изменением клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (анализ в популяции всех рандомизированных пациентов), %

| Показатель | Доля пациентов | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------------------------------|-------|----------------------------|-------|----------|-------------------------------|-------|----------------------------|-------|----------|
| | 6-7-й день (визит 2) | | | | | 11-12-й день (визит 3) | | | | |
| | группа терапии молнупиравиром | | группа стандартной терапии | | <i>p</i> | группа терапии молнупиравиром | | группа стандартной терапии | | <i>p</i> |
| | абс. | % | абс. | % | | абс. | % | абс. | % | |
| Ухудшение \geq 1 категории | 0 | 0,00 | 3 | 2,50 | 0,2469 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1,0000 |
| Достижение категории 0 | 23 | 19,17 | 8 | 6,67 | 0,0039 | 69 | 57,50 | 52 | 43,33 | 0,0282 |
| Достижение категории 1 | 27 | 22,50 | 14 | 11,67 | 0,0258 | 73 | 60,83 | 53 | 44,17 | 0,0097 |

В группе пациентов, получавших молнупиравир, к визиту 3 98,31% (116/118) пациентов не имели снижения вкуса, 1,69% (2/118) имели изменение вкуса, 0,00% (0/118) отмечали полное отсутствие вкуса. В группе стандартной терапии доля пациентов, у которых вкус не был нарушен, к визиту 3 составила 91,53% (108/118), со снижением вкуса – 7,63% (9/118), с полным отсутствием вкуса – 0,85% (1/118).

Сравнительный анализ симптомов заболевания выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами по частоте симптома «кашель» к 11-12-му дню (визит 3) наблюдения ($p = 0,012$) и «вкусовая чувствительность за последние 24 ч» к 11-12-му дню наблюдения (визит 3) ($p = 0,0423$). Таким образом, прием молнупиравира в более ранние сроки и у большего числа пациентов, включая коморбидных, облегчал основные симптомы заболевания и благоприятно влиял на общее состояние пациентов.

3. Безопасность молнупиравира на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией. За весь период наблюдения зарегистрировано 52 нежелательных явления (НЯ) у 40/240 (16,67%) участников исследования. При этом частота НЯ в исследуемых группах была сопоставимой (табл. 4). Наиболее частыми НЯ среди пациентов обеих групп были: повышение уровня АЛТ – у 11 (4,5%) и АСТ – у 9 (3,75%) участников, диарея – у 13 (5,4%), тошнота – у 7 (2,9%) пациентов. Все НЯ имели транзиторный характер, нивелировались к концу наблюдения и не требовали отмены терапии. Серьёзных нежелательных явлений в группе терапии молнупиравиром не отмечалось.

Молнупиравир продемонстрировал предсказуемый, благоприятный профиль безопасности в терапии взрослых амбулаторных нетяжелых пациентов с COVID-19. Особо хотелось бы отметить эффективность и безопасность молнупиравира у пациентов из групп риска, для которых быстрая элиминация вируса существенно улучшает прогноз заболевания, что демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

Таким образом, по результатам проведенного клинического исследования российский препарат «молнупиравир» у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 продемонстрировал:

– четырёхкратное снижение риска ухудшения течения заболевания ко 2-й неделе наблюдения по сравнению со стандартной терапией;

- более быстрый регресс клинической симптоматики (полное клиническое выздоровление на 6-7-й день наблюдения зарегистрировано у 19% пациентов из группы терапии молнупиравиром против 6% из группы стандартной терапии);
- более быстрый темп элиминации вируса из организма (PHK SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки не определялась на 6-7-й день от начала терапии у 71,67% пациентов, получавших молнупиравир, против 58,33% больных в группе стандартной терапии);
- достоверное снижение частоты и выраженности таких симптомов COVID-19, как кашель, нарушение вкусовой чувствительности, уже на 6-7-й день от начала терапии.

Таблица 4

Нежелательные явления

| Нежелательное явление | Количество случаев | | |
|---|--------------------|---|--|
| | всего (n = 236) | группа терапии молнупиравиром (n = 118) | группа стандартной терапии (n = 118) |
| Абдоминальный дискомфорт | 3 | 1 | 2 |
| Астения | 1 | 0 | 1 |
| Боль в верхних отделах живота | 1 | 0 | 1 |
| Головная боль | 3 | 2 | 1 |
| Диарея | 13 | 8 | 5 |
| Дисгевзия | 1 | 1 | 0 |
| Лейкоцитурия | 1 | 0 | 1 |
| Повышение систолического артериального давления | 1 | 1 | 0 |
| Повышение уровня аланинаминотрансферазы | 11 | 5 | 6 |
| Повышение уровня аспаратаминотрансферазы | 9 | 5 | 4 |
| Тошнота | 7 | 4 | 3 |
| Частая дефекация | 1 | 1 | 0 |
| НЯ: Коронавирусная инфекция COVID-19 | 3 | 1 | 2 |
| НЯ: Фибрилляция предсердий | 1 | 1 | 0 |
| ИТОГО | 56 | 30 | 26 |

В крупном исследовании MOVE-OUT [11] с участием 1433 амбулаторных невакцинированных пациентов, имеющих факторы риска, инфицированных SARS-CoV-2, прием молнупиравира в сравнении со стандартной терапией был ассоциирован с 30% снижением риска госпитализации по любой причине или смерти, уменьшением аносмии и усталости, снижением вирусной нагрузки на 3-, 5- и 10-й дни.

Другое недавнее крупное рандомизированное исследование PANORAMIC [7] с участием пациентов с COVID-19, в том числе вакцинированных от SARS-CoV-2, показало, что раннее добавление молнупиравира к обычной терапии не уменьшило числа госпитализаций или летальных исходов (которые были и без того низкими в обеих группах – 1% vs 1%), однако ассоциировалось с более быстрым исчезновением симптомов (лихорадки, кашля, усталости и общего недомогания) и более быстрым клиническим выздоровлением по сравнению с таковым в группе стандартной терапии. Это более быстрое выздоровление согласовалось со снижением вирусной нагрузки у участников, получавших молнупиравир, по сравнению с аналогичным показателем в группе стандартной терапии. Так, вирусная нагрузка не определялась на 7-й день у 7/34 (21%) участников в группе терапии молнупиравиром и 1/39 (3%) в группе стандартной терапии ($p = 0,039$).

Результаты недавней работы A.K.C. Wai et al. [28] продемонстрировали, что прием молнупиравира пациентами с Covid-19 легкого и среднетяжелого течения ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин, вероятности неплановой госпитализации, а у госпитализированных пациентов – со значительным снижением вероятности повторной госпитализации (=отношение шансов 0,71, 95%-ный доверительный интервал 0,52–0,97, $p = 0,031$) и значительной экономией денежных средств.

Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с результатами работ иностранных коллег и позволяют заключить, что молнупиравир доказал свою безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность в сравнении с традиционной терапией, и доказывают целесообразность назначения его при первых проявлениях ОРВИ даже в отсутствии подтвержденного SARS-CoV-2 (за счет широкого спектра противовирусной активности) с учетом эпидемиологической обстановки, клинического статуса пациента и факторов риска.

Клиническое наблюдение. Пациентка М., 59 лет, диагноз «Новая коронавирусная инфекция подтвержденная, легкой степени тяжести. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II ст., контролируемая, гипертрофия левого желудочка, риск III (высокий)».

Заболела 13.01.2022 г. когда повысилась температура тела до 37,7°C, появились головная боль, боли в мышцах, заложенность носа, сухой кашель, боль в горле, потливость, общая слабость, потеря обоняния и вкуса. В анамнезе – тесный контакт с больным COVID-19. Участковым терапевтом 14.01.2022 г. заподозрен COVID-19. Также известно, что с 2017 г. отмечает повышение артериального давления (максимально до 170/95 мм рт. ст.), постоянно принимает дилтиазем 180 мг/сут и эналаприл 20 мг/сут. Привита от COVID-19 (Гам-Ковид-Вак) 15.02.2021.

Общее состояние ближе к удовлетворительному. Температура тела 37,7°C. Кожные покровы обычной окраски, повышенной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Индекс массы тела 22,31 кг/м². Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Запах духов не слышит (аносмия). Гиперемия зева, небных дужек. Язык чистый, влажный. Форма грудной клетки правильная, перкуторный звук ясный легочный, хрипы не выслушиваются. Дыхание при аускультации над всей площадью легких везикулярное, с частотой – 18 в мин. Тоны сердца ясные, чистые, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 в мин. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена.

Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) – положительный от 14.01.2022 г. Пациентке предложено участие в клиническом исследовании. Информированное согласие получено. В общем анализе крови лимфоцитоз **до 42%** и ускоренная СОЭ до **16 мм/ч**, при биохимическом исследовании крови – повышение уровня СРБ до **8 мг/л** (табл. 5). На ЭКГ от 14.01.2022 г. Ритм синусовый, правильный, с ЧСС 80 в мин. ЭОС отклонена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии левого желудочка. PQ = 0,16 с, QTc = 0,39 с.

Пациентка рандомизирована в группу терапии молнупиравиром. Препарат из расчета 800 мг дважды в день курсом 5 дней и дневник самонаблюдения выданы на руки. Назначен домашний режим, обильное щелочное питье, сосудосуживающие капли в нос и экстракт календулы лекарственной цветков экстракт + ромашки аптечной цветков экстракт + тысячелистника обыкновенного травы для приема внутрь

и местного применения для полоскания горла, амброксол по 30 мг 3 раза в день, парацетамол 500 мг при повышении температуры тела выше 38°C. Пациентка продолжала принимать эналаприл 20 мг в сутки и дилтиазем 180 мг в сутки.

Таблица 5

**Динамика лабораторно-инструментальных показателей пациента М.
в ходе терапии COVID-19 препаратом молнупиравир + патогенетическая,
симптоматическая терапия**

| Показатель | День болезни | | |
|----------------------------------|--------------|-----|------|
| | 1-й | 6-й | 11-й |
| Гемоглобин, г/л | 129 | 134 | 134 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,9 | 4,7 | 4,3 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 240 | 195 | 232 |
| Гематокрит, % | 38 | 38 | 38 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 9,1 | 7,3 | 6,8 |
| Сегментоядерные, % | 50 | 60 | 62 |
| Лимфоциты, % | 42 | 30 | 30 |
| Моноциты, % | 7 | 7 | 7 |
| Базофилы | 0 | 1 | 0 |
| Эозинофилы, % | 1 | 2 | 1 |
| СОЭ, мм/ч | 16 | 9 | 4 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 12,1 | 17 | 12,2 |
| АЛТ, ед/л | 20 | 17 | 15 |
| АСТ, ед/л | 37 | 32 | 23 |
| Общий белок, г/л | 75 | 73 | 72 |
| Мочевина, ммоль/л | 6,2 | 6,7 | 7,3 |
| Креатинин, мкмоль/л | 64 | 63 | 64 |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л | 5,13 | 4,9 | 4,2 |
| Щелочная фосфатаза, ед/л | 158 | 154 | 151 |
| СРБ, мг/л | 8 | 0 | 0 |
| Анализ мочи, отклонения от нормы | - | - | - |

На фоне терапии отмечалась положительная динамика: на 3-и сутки произошла нормализация температуры тела, исчезла боль в горле, уменьшились заложенность носа, сухой кашель и потливость; на 6-е сутки появилось ощущение вкуса. На 7-е сутки лечения стала ощущать сильные запахи. По данным лабораторных анализов нормализовалось количество лимфоцитов, СОЭ, СРБ (табл. 5), получен отрицательный мазок на РНК SARS-CoV-2.

На 7-й день зафиксировано клиническое выздоровление.

При исследовании клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи на 11-й день наблюдения все показатели были в пределах референсных значений. Мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 был отрицательным, показатели ЭКГ – без динамики.

Телефонные звонки на 14-, 21- и 28-й дни наблюдения выявили значительное улучшение самочувствия пациентки и отсутствие осложнений.

Приведенное клиническое наблюдение показывает эффективность и безопасность применения препарата молнупиравир в составе комплексной терапии COVID-19. Отмечены быстрое исчезновение симптомов заболевания, нормализация лабораторных показателей крови, свидетельствующих о купировании воспаления. Важными являются быстрая и стойкая элиминация вируса на 6-й день терапии, хорошая переносимость препарата, отсутствие гепато-

нефро- и кардиотоксичности, отсутствие прогрессирования заболевания, несмотря на имеющийся у пациентки фактор риска тяжелого течения COVID-19.

Выводы. Применение молнупиравира у амбулаторных нетяжелых пациентов с COVID-19 ассоциировано с уменьшением выраженности симптомов заболевания, быстрым клиническим и вирусологическим выздоровлением, возможностью профилактики прогрессирования заболевания, хорошей переносимостью препарата, в том числе при коморбидной патологии, потенциальным снижением числа обращений за медицинской помощью и нагрузки на первичное звено здравоохранения. Результаты собственного исследования и данные литературы свидетельствуют о клинической и фармакоэкономической целесообразности применения препарата молнупиравир для лечения амбулаторных взрослых пациентов с COVID-19 независимо от вакцинального статуса и лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2.

Литература

1. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрава России (версия 17 от 14.12.2022) [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 10.05.2023).
2. Изучение отдаленных клинико-патогенетических эффектов противовирусного лекарственного препарата на основе фавипиравира в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом / О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская и др. // Фармация и фармакология, 2022. Т. 10, № 2. С. 217–228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Эсперавир® (молнупиравир) [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef (дата обращения: 10.05.2023).
4. Открытое многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Эсперавир (молнупиравир), капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослых пациентов с COVID-19. Протокол исследования: № MOL-112021 [Электронный ресурс]. URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05595824>.
5. Структура смертности пациентов амбулаторного центра в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.В. Бахитов, С.П. Алиев, В.М. Марцинкевич и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 2. С. 67–76. DOI: 10.24412/23-12-2935-2022-2-67-76.
6. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация, 2022. Т. 4, № 1. С. 14–36. DOI: 10.35425/rehab 104997.
7. Butler C.C., Hobbs F.D.R., Gbinigie O.A. et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*, 2023, vol. 401(10373), pp. 281–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1).
8. Fischer W.A., Eron J.J. Jr., Holman W. et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*, 2022, vol. 14(628), p. 7430. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7430>.
9. Guo X., Jie Y., Ye Y. et al. Upper Respiratory Tract Viral Ribonucleic Acid Load at Hospital Admission Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Disease Severity. *Open Forum Infect Dis*, 2020, vol. 7(7), p. 282. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa282>.
10. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*, 2021, vol. 19(7), pp. 409–424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-07>.
11. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2022, vol. 386(6), pp. 509–520. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.
12. Jiang S., Xia S., Ying T. et al. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol*, 2020, vol. 17(5), p. 554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0372-4>.
13. Khoo S.H., Fitzgerald R., Fletcher T. et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*, 2021, vol. 76(12), pp. 3286–3295. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>.

14. Khoo S.H., Fitzgerald R., Saunders G. et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2023, vol. 23(2), pp. 183–195. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00644-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00644-2).
15. Lamontagne F., Agarwal A., Rochweg B. et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*, 2020, vol. 370, p. 3379. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020, vol. 142(1), pp. 68–78. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549).
17. Magleby R., Westblade L.F., Trzebucki A., et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2021, vol. 73(11), pp. 4197–4205. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>.
18. Malone B., Campbell E.A. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, vol. 28(9), pp. 706–708. DOI: [10.1038/s41594-021-00657-8](https://doi.org/10.1038/s41594-021-00657-8).
19. Mostafavi E., Dubey A.K., Teodori L. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: A next phase of the COVID-19 pandemic and a call to arms for system sciences and precision medicine. *MedComm*, 2022, vol. 3(1), p. 119. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.119>.
20. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. WHO Solidarity Trial Consortium, Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 2021, vol. 384(6), pp. 497–511. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
21. Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, vol. 10(1), p. 00909. DOI: [10.1002/prp2.909](https://doi.org/10.1002/prp2.909).
22. Rosenke K., Hansen F., Schwarz B. et al. Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Nat Commun*, 2021, vol. 12(1), p. 2295. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22580-8>.
23. Shanmugaraj B., Malla A., Khorattanakulchai N., Phoolcharoen W. SARS-CoV-2 omicron variant: Could it be another threat? *J Med Virol*, 2022, vol. 94(4), pp. 1284–1288. DOI: [10.1002/jmv.27532](https://doi.org/10.1002/jmv.27532).
24. Susilo R., Hidayati N. R., Asmarandani D., Fadhillah D. Study of the severity and early antiviral treatment for the duration of the recovery COVID-19 patients. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 2022, vol. 9(1), pp. 20–26. DOI: [10.31603/pharmacy.v9i1.7916](https://doi.org/10.31603/pharmacy.v9i1.7916).
25. Toots M., Yoon J.J., Cox R.M. et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med*, 2019, vol. 11(515), p. 5866. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax5866>.
26. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*, 2021, vol. 375, n2943. DOI: [10.1136/bmj.n2943](https://doi.org/10.1136/bmj.n2943).
27. Wahl A., Gralinski L.E., Johnson C.E. et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*, 2021, vol. 591(7850), pp. 451–457. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w>.
28. Wai A.K., Chan C.Y., Cheung A.W. et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, vol. 30, p. 100602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100602>.
29. Yuanlin He, Xin Xu, Qun Lu et al. High viral load suggests increased COVID-19 severity in a longitudinal cohort, 2020, PREPRINT (Version 1) available at *Research Square* [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-34267/v1>].
30. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, 2020, vol. 81(2), pp. 16–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.

БАЛЫКОВА ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (larisabalukova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>).

ПШЕНИЧНАЯ НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, Москва (natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>).

ОМАРОВА ХАДИЖАТ ГАДЖИЕВНА – кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, Москва (omarova@cmd.su; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>).

ПУШКАРЬ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, член академического консорциума академического содружества по изучению COVID-19,

главный внештатный специалист-уролог Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Россия, Москва (pushkardm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>).

ЗАСЛАВСКАЯ КИРА ЯКОВЛЕВНА – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацевцией медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (kiryonok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>).

ЗЕМСКОВ ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (dizem1978@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>).

ТАГАНОВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва (matis87177@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>).

БЕЛЫЙ ПЕТР АЛЕКСАНДРОВИЧ – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Россия, Москва (pbely@ncpharm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>).

ГОРЕЛОВ АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (zdn@pcr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>).

КОЗЛОВ ЕВГЕНИЙ ДМИТРИЕВИЧ – старший преподаватель кафедры амбулаторно-поликлинической терапии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (dr.kozlov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>).

ШЕПЕЛЕВА ОЛЬГА ИВАНОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (shepeleva-oi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8307-2787>).

ПРЕКИНА ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (vprekina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-722X>).

СЕМЕНОВА ЕЛЕНА ВАСИЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (yelenadan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-7110>).

Larisa A. BALYKOVA, Natalia Yu. PSHENICHNAYA,
Khadizhat G. OMAROVA, Dmitrii Yu. PUSHKAR,
Kira Ya. ZASLAVSKAIA, Dmitrii N. ZEMSKOV, Aleksei V. TAGANOV,
Petr A. BELYI, Aleksandr V. GORELOV, Evgenii D. KOZLOV,
Olga I. SHEPELEVA, Valentina I. PREKINA, Elena V. SEMENOVA

ETIOTROPIC THERAPY OF MILD COVID-19 IN OUTPATIENT PATIENTS: MOLNUPIRAVIR IS IN FOCUS

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, etiotropic therapy, disease progression, Molnupiravir, virus elimination.

The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of the drug Molnupiravir in adult outpatients with mild Covid-19.

Materials and methods. A randomized comparative open clinical trial of Molnupiravir (800 mg twice daily for 5 days in addition to symptomatic/pathogenetic therapy) was conducted in confirmed COVID-19 in comparison with a standard therapy. 240 patients (average age –

43.5 years; 70% had risk factors) were randomized in a 1:1 ratio to the Molnupiravir group and the standard therapy group. Clinical efficacy was assessed based on the analysis of the patient's daily diary, physical examination data and SARS-CoV-2 RNA in the smear from the oropharynx and nasopharynx. The primary endpoint was the proportion of patients with the transition of COVID-19 course to a more severe degree relative to the initial state 2 weeks after the onset of the disease. Significance was assessed using a two-sided version of the Fisher Exact test.

Results. Molnupiravir: a) reduced the risk of disease progression by 4 times by the 14th–15th day of follow-up, compared with the risk in the control group (2.5% and 10% of patients, respectively, $p = 0.0149$); b) accelerated virus elimination by the 6th–7th day of follow-up (71.67% vs. 58.33%, respectively); c) accelerated clinical recovery (which by day 6-7 had 19% of patients in the Molnupiravir group, and 6% of patients on standard therapy); d) reduced the frequency and severity of COVID-19 symptoms: cough, ageusia. The incidence of adverse events in the study participants was comparable.

Conclusions. Molnupiravir administration reduces the risk of COVID-19 progression to a severe course, reduces the severity of COVID-19 clinical manifestations, probably by accelerating the virus elimination. The data obtained indicate feasibility of using Molnupiravir for COVID-19 treatment on an outpatient basis.

References

1. Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Minzdrava Rossii (versiya 17 ot 14.12.2022) [Interim guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) in Russia (version 17 of 12/14/2022)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/2-52/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (Accessed 10 May 2023).
2. Radaeva O.A., Balykova L.A., Zaslavskaya K.Ya. et al. *Izuchenie otdalennykh kliniko-patogeneticheskikh effektov protivovirusnogo lekarstvennogo preparata na osnove favipiravira v postkovidnom periode u patsientov s metabolicheskim sindromom* [Study of long-term clinical and pathogenetic effects of favipiravir-based anti-viral drug in patients with metabolic syndrome in post-covid period]. *Farmatsiya i farmakologiya*, 2022, no. 10(2), pp. 217–228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228.
3. *Instruktsiya po primeniyu lekarstvennogo preparata Esperavir® (molnupiravir)* [Instructions for use of the drug Esperavir® (molnupiravir)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?-routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef (Accessed 10 May 2023).
4. *Otkrytoe mnogotsentrovoye issledovanie po otsenke effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata Esperavir® (molnupiravir), kapsuly (OOO «PROMOMED RUS», Rossiya) u vzrosloi populyatsii s COVID-19. Protokol issledovaniya: № MOL-112021* [Open Multicenter Study for Assessment of Efficacy and Safety of the the Drug Esperavir® (Molnupiravir), Capsules (PROMOMED RUS LLC, Russia) in Adult Patients With COVID-19. Clinical Trial Protocol: No. MOL-112021] Available at: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05595824> (Accessed 10 May 2023).
5. Bakhitov V.V., Aliev S.R., Martsinkevich V.M. et al. *Struktura smernosti patsientov ambulatornogo tsentra v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)* [Structure of mortality among patients of an outpatient center during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19)]. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoj statistiki*, 2022, no. 2, pp. 67–76. DOI: 10.24-412/2312-2935-2022-2-67-76.
6. Shcherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A. *Faktory riska tyazhelogo techeniya i letalnogo iskhoda COVID-19* [Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya*, 2022, no. 4(1), pp. 14–36. DOI: 10.35425/rehab 104997.
7. Butler C.C., Hobbs F.D.R., Gbinigie O.A. et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*, 2023, vol. 401(10373), pp. 281–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1).
8. Fischer W.A., Eron J.J. Jr., Holman W. et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*, 2022, vol. 14(628), p. 7430. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7430>.
9. Guo X., Jie Y., Ye Y. et al. Upper Respiratory Tract Viral Ribonucleic Acid Load at Hospital Admission Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Disease Severity. *Open Forum Infect Dis*, 2020, vol. 7(7), p. 282. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa282>.
10. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*, 2021, vol. 19(7), pp. 409–424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-07>.
11. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2022, vol. 386(6), pp. 509–520. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.

12. Jiang S., Xia S., Ying T. et al. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol*, 2020, vol. 17(5), p. 554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0372-4>.
13. Khoo S.H., Fitzgerald R., Fletcher T. et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*, 2021, vol. 76(12), pp. 3286–3295. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>.
14. Khoo S.H., Fitzgerald R., Saunders G. et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2023, vol. 23(2), pp. 183–195. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00644-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00644-2).
15. Lamontagne F., Agarwal A., Rochweg B. et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*, 2020, vol. 370, p. 3379. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020, vol. 142(1), pp. 68–78. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549).
17. Magleby R., Westblade L.F., Trzebucki A., et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2021, vol. 73(11), pp. 4197–4205. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>.
18. Malone B., Campbell E.A. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, vol. 28(9), pp. 706–708. DOI: [10.1038/s41594-021-00657-8](https://doi.org/10.1038/s41594-021-00657-8).
19. Mostafavi E., Dubey A.K., Teodori L. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: A next phase of the COVID-19 pandemic and a call to arms for system sciences and precision medicine. *MedComm*, 2022, vol. 3(1), p. 119. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.119>.
20. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. WHO Solidarity Trial Consortium, Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 2021, vol. 384(6), pp. 497–511. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
21. Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, vol. 10(1), p. 00909. DOI: [10.1002/prp2.909](https://doi.org/10.1002/prp2.909).
22. Rosenke K., Hansen F., Schwarz B. et al. Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Nat Commun*, 2021, vol. 12(1), p. 2295. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22580-8>.
23. Shanmugaraj B., Malla A., Khorattanakulchai N., Phoolcharoen W. SARS-CoV-2 omicron variant: Could it be another threat? *J Med Virol*, 2022, vol. 94(4), pp. 1284–1288. DOI: [10.1002/jmv.27532](https://doi.org/10.1002/jmv.27532).
24. Susilo R., Hidayati N. R., Asmarandani D., Fadhilah D. Study of the severity and early antiviral treatment for the duration of the recovery COVID-19 patients. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 2022, vol. 9(1), pp. 20–26. DOI: [10.31603/pharmacy.v9i1.7916](https://doi.org/10.31603/pharmacy.v9i1.7916).
25. Toots M., Yoon J.J., Cox R.M. et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med*, 2019, vol. 11(515), p. 5866. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax5866>.
26. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*, 2021, vol. 375, n2943. DOI: [10.1136/bmj.n2943](https://doi.org/10.1136/bmj.n2943).
27. Wahl A., Gralinski L.E., Johnson C.E. et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*, 2021, vol. 591(7850), pp. 451–457. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w>.
28. Wai A.K., Chan C.Y., Cheung A.W. et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, vol. 30, p. 100602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100602>.
29. Yuanlin He, Xin Xu, Qun Lu et al. High viral load suggests increased COVID-19 severity in a longitudinal cohort, 2020, PREPRINT (Version 1) available at *Research Square* [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-34267/v1>].
30. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, 2020, vol. 81(2), pp. 16–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.

LARISA A. BALKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Medicine Institute, Head of the Pediatrics Department, National Research Ogarov Mordovia State University, Russia, Saransk (larisabalkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>).

NATALIA YU. PSHENICHNAYA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia, Moscow (pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>).

KHADIZHAT G. OMAROVA – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Research Department, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on

Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia, Moscow (omarova@cmd.su; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>).

DMITRII Yu. PUSHKAR – Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Academic Consortium of the Academic Community for the Study of COVID-19, Chief Freelance Urologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Urology Department, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Russia, Moscow (pushkardm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>).

KIRA Ya. ZASLAVSKAIA – Assistant Lecturer, Department of Biological and Pharmaceutical Chemistry with the Course of Organization and Management of Pharmacy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (kiryonok@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>).

DMITRII N. ZEMSKOV – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Course in Pharmaceutical Technology, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (dizem1978@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>).

ALEKSEI V. TAGANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Dermatovenerology with a Course of Cosmetology, Faculty of Continuous Medical Education, Institute of Medicine, RUDN University, Russia, Moscow (matis87177@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>).

PETR A. BELYI – Candidate of Medical Sciences, Senior Laboratory Assistant, Department of Propeaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Russia, Moscow (pbely@ncpharm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>).

ALEKSANDR V. GORELOV – Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Professor, Department of Pediatric Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, Moscow (zdn@pcr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>).

EVGENII D. KOZLOV – Senior Lecturer, Department of Outpatient Therapy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (dr.kozlov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>).

OLGA I. SHEPELEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (shepeleva-oi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8307-2787>).

VALENTINA I. PREKINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (vprekina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-722X>).

ELENA V. SEMENOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a Course in Pharmaceutical Technology, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (yelenadan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-7110>).

Формат цитирования: Балыкова Л.А., Пшеничная Н.Ю., Омарова Х.Г., Пушкарь Д.Ю., Заславская К.Я., Земсков Д.Н., Таганов А.В., Белый П.А., Горелов А.В., Козлов Е.Д., Шепелева О.И., Прекина В.И., Семенова Е.В. Этиотропная терапия нетяжелого COVID-19 у амбулаторных пациентов: в фокусе молниупиравир [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 1–15. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-1-15.