

ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ И БЛОКИРУЮЩИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА КАК ОСНОВА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.Б. Мусатов^{1,2}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Direct antiviral drugs and blocking monoclonal antibodies as the basis of etiotropic therapy of a novel coronavirus infection

V.B. Musatov^{1,2}

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В начале 2020 г. в мире была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции. С начала пандемии начались поиски препаратов для этиотропной терапии как основы лечения инфекционного процесса. В обзоре представлены данные о точках приложения противовирусной активности препаратов с учетом жизненного цикла этиологического агента — вируса SARS-CoV-2. Описаны механизмы воздействия препаратов на РНК-зависимую РНК-полимеразу (молнупиравир, ремдесивир, фавипиравир) и протеазу (нирматрелвир совместно с ритонавиром) SARS-CoV-2. Среди амбулаторных пациентов групп риска применение молнупиравира, назначенного до 5-го дня от начала заболевания, обеспечивало снижение риска госпитализации на 30% и риска смерти на 89%. Использование 10-дневного курса ремдесивира у стационарных больных приводило к сокращению продолжительности клинических проявлений на 5 дней, а использование препарата в течение 3 дней в амбулаторном режиме оказывало благоприятное влияние на группу больных высокого риска в виде снижения риска госпитализации и смерти на 87%. Среди амбулаторных пациентов, применявших фавипиравир, отмечалось наступление клинического улучшения на 4 дня раньше по сравнению с контрольной группой. Назначение нирматрелвира в сочетании с ритонавиром в амбулаторном режиме привело к уменьшению риска госпитализации или наступления летального исхода на 89%. Обсуждены молекулярная основа и принципы применения блокирующих моноклональных антител как принципиально новой группы биологических препаратов для этиотропной терапии. Представлена информация о воздействии препаратов на альфа-, бета-, гамма-, дельта- и омикрон-варианты вируса. Проанализирован профиль межлекарственного взаимодействия лекарственных средств и базисной терапии.

Ранее начало этиотропной терапии в амбулаторном режиме обеспечивает более благоприятное течение заболевания, что характеризуется более короткой длительностью клинических проявлений, снижением риска госпитализации и наступления летального исхода.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, препараты прямого противовирусного действия, блокирующие моноклональные антитела, эффективность.

Abstract

At the beginning of 2020, a pandemic of a novel coronavirus infection was declared in the world. Since the beginning of the pandemic, the search for drugs for etiotropic therapy as the basis for the treatment of the infectious process has begun. The review provides data on the application points of antiviral activity of drugs, taking into account the life cycle of the etiological agent — the SARS-CoV-2 virus. The mechanisms of drug action on RNA-dependent RNA polymerase (molnupiravir, remdesivir, favipiravir) and protease (nirmatrelvir together with ritonavir) SARS-CoV-2 are described. Among of outpatient patients at risk, the use of molnupiravir up to 5 days from the onset of the disease provided a 30% reduction in the risk of hospitalization and an 89% reduction in the risk of death. The use of a 10-day course of remdesivir in inpatient patients led to a reduction in the duration of clinical manifestations by 5 days, and the use of the drug for 3 days on an outpatient basis had a beneficial effect on a group of high-risk patients in the form of a reduction in the risk of hospitalization and death by 87%. Among outpatient patients using favipiravir, the onset of clinical improvement was noted 4 days earlier compared to the control group. The administration of nirmatrelvir in combination with ritonavir on an outpatient basis led to an 89% reduction in the risk of hospitalization or death. The molecular basis and principles of the use of blocking monoclonal antibodies as a fundamentally new group of biological drugs for etiotropic therapy are discussed. Information is provided on the effects of drugs on alpha, beta, gamma, delta and omicron variants of the virus. The profile of drug-drug interaction of drugs and basic therapy is analyzed.

Early initiation of etiotropic therapy on an outpatient regime provides a more favorable course of the disease, which is characterized by a shorter duration of clinical manifestations, a reduced risk of hospitalization and the onset of death.

Key words: novel coronavirus infection, direct antiviral drugs, blocking monoclonal antibodies, effectiveness.

Этиотропная терапия является краеугольным камнем в комплексной терапии абсолютного большинства инфекционных заболеваний. Эрадикация и выведение патогена обеспечивают прекращение инфекционного процесса, предупреждают в большинстве случаев дальнейшее прогрессирование заболевания, формируют условия для быстрого и эффективного развития адекватного иммунного ответа.

Особенностью развития патологического процесса при новой коронавирусной инфекции (НКВИ) является формирование последовательных этапов развития заболевания, включая вирусный и иммунопатологический, который и определяет развитие «цитокинового шторма», обеспечивающего прогрессирование заболевания и формирование тяжелого течения процесса. При этом максимальная концентрация возбудителя НКВИ – вируса SARS-CoV-2 – выявляется в последние дни инкубационного периода и в начальном периоде манифестного течения. Наблюдается корреляция между концентрацией SARS-CoV-2 (определяемой по уровню РНК вируса) и степенью тяжести, а также исходом заболевания. Пациенты с более высокой концентрацией SARS-CoV-2 достоверно чаще получали лечение в стационаре, включая оказание помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии. В группе больных НКВИ с подтвержденной репликацией SARS-CoV-2 в плазме крови наблюдалось более частое наступление летального исхода, по сравнению с больными, имеющими отрицательный результат на выявление РНК в плазме (42,9 и 3,8% соответственно) [1, 2].

Подходы к поиску препаратов, имеющих противовирусную активность, начались сразу же после идентификации самого возбудителя. В первых версиях Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» обсуждались в качестве препаратов этиотропной терапии гидроксихлорохин (хлорохин), в том числе в сочетании с азитромицином, а также лопинавир, бустированный ритонавиром, и рибавирин [3, 4]. В настоящее время по результатам клинических исследований эти препараты, а также иные лекарственные средства (ивермектин, нитозоксанид) не рассматриваются как препараты, имеющие доказанную активность в отношении SARS-CoV-2 [5].

По прошествии 2 лет пандемии сформирована концепция этиотропной терапии, основу которой составляют противовирусные препараты прямого действия. Исторически первыми препаратами этого класса были лекарственные средства, которые ингибировали на внутриклеточном уровне репликацию SARS-CoV-2 за счет взаимодействия с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp белок). Группа препаратов представлена молнупиравиром,

ремдесивиром и фавипиравиром. На начальном этапе каждый из представленных препаратов внутриклеточно подвергается процессу фосфорилирования, результатом чего является образование активной формы трифосфата. В дальнейшем происходит прекращение функционирования RdRp белка за счет близких, но различающихся механизмов воздействия.

Молнупиравир в виде трифосфата встраивается в реплицируемую РНК-минус-цепь; в последующих циклах репликации («считывания» информации с этой цепи) накапливаются мутации, которые и приводят к полной остановке репликации SARS-CoV-2. Активная форма ремдесивира конкурирует с природным аденозинтрифосфатом клетки за включение в формирующуюся цепь вирусной РНК, что приводит к отсроченному обрыву цепи. Фавипиравир в виде активного метаболита встраивается в РНК-минус-цепь, вызывает мутагенез и прекращение репликации [6–8].

В регистрационном исследовании MOVE-OUT препарат молнупиравир в дозе 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток применялся у невакцинированных пациентов, относящихся к группам риска и проходивших лечение в амбулаторных условиях. Критерии включения в исследование – начало терапии до 5-го дня болезни и наличие как минимум одного симптома заболевания. По результатам исследования было продемонстрировано снижение относительного риска госпитализации на 30% (95% ДИ 0,49;0,99), риск смерти в группе пациентов, применявших препарат, был на 89% ниже, чем в группе плацебо (95% ДИ:14,99) [9].

В исследовании NIAID АСТТ-1 было включено 1062 госпитализированных пациента, которые были разделены на группу, получавших ремдесивир внутривенно в дозе 200 мг в 1-й день и по 100 мг во 2–10-й дни, и группу получавших плацебо. Показано, что у больных, пролеченных ремдесивиром, выздоровление наступало на 5 дней раньше в сравнении с группой получавших плацебо (10 и 15 дней соответственно, $p < 0,001$). Наиболее значимый эффект достигался при максимально раннем начале противовирусной терапии: так, при старте до 6-го дня болезни время выздоровления было короче на 14,0 дней, по сравнению с группой плацебо [10]. В исследовании PINETREE длительность применения ремдесивира была ограничена 3 днями, препарат назначался в амбулаторном режиме больным групп высокого риска до 7-го дня болезни. Несмотря на очень короткий курс применения препарата, было показано снижение на 87% риска госпитализации и смерти от НКВИ [11].

Эффективность применения фавипиравира была оценена в исследовании, в которое были включены 168 пациентов с нетяжелыми формами заболевания, включая 75% пациентов со среднетя-

желой формой. Режим дозирования составлял по 1600 мг (или по 1800 мг, в зависимости от веса больного) 2 раза в день в 1-й день, далее — по 600 мг (или по 800 мг) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии. Больные были распределены в основную группу пациентов, получавших препарат, и в группу сравнения. К 3-му дню лечения элиминация SARS-CoV-2 была выше в основной группе — 71,4% и 57,1% соответственно, аналогичная тенденция сохранялась на 5-й день лечения (81,2% и 67,9%). Указанные показатели вирусологической эффективности сочетались с иными значимыми данными — медиана времени клинического улучшения по шкале ВОЗ различалась в группах и составила 6,0 и 10,0 дней соответственно ($p < 0,01$). В группе пациентов, получавших фавипиравир, не было случаев госпитализации в связи с прогрессированием заболевания [12].

Молнупиравир и его активный метаболит не имеют значимых межлекарственных взаимодействий, так как не являются ингибиторами или индукторами основных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Исследований по взаимодействию ремдесивира не проводилось. Фавипиравир не метаболизируется ферментом цитохром P450, не индуцирует указанный фермент, при этом имеются ограниченные данные о клинически значимом взаимодействии [6–8].

Выполненная оценка эффективности молнупиравира, ремдесивира и фавипиравира в модели *in vitro* с различными вариантами SARS-CoV-2 (альфа, бета, гамма, дельта и омикрон) свидетельствует о сохранении активности препаратов против всех указанных вариантов вируса.

Наряду с нарушением этапа репликации вирусной РНК в клетке, второй точкой приложения противовирусных средств прямого действия является этап «сборки вируса». Возможно блокировать протеазу SARS-CoV-2, что приводит к ее неспособности перерабатывать полипротеиновые предшественники, необходимые для формирования вириона, что обеспечивает прекращение вирусной репликации. Единственным представителем этого класса является препарат нирматрелвир, который применяется вместе с фармакологическим бустером ритонавиром. В исследовании EPIC-NR изучалась эффективность препарата у амбулаторных пациентов, относящихся к группам риска, с легким и среднетяжелым течением. Препарат назначался в первые 3 дня от начала заболевания в дозе 300 мг нирматрелвира и 100 мг ритонавира 2 раза в день в течение 5 дней. Наблюдалось снижение риска госпитализации или наступления летального исхода на 89% ($p < 0,0001$) (95% ДИ: 0,03–0,36), аналогичная тенденция сохранялась и при назначении препарата в первые 5 дней болезни. Применение в качестве бустера ритонавира, являющегося потен-

циальным ингибитором ферментов системы цитохрома P450 3A4 и Р гликопротеина, определяет необходимость тщательного контроля межлекарственного взаимодействия данного лекарственного средства и базовой схемой терапии [13].

Отдельного обсуждения заслуживает применение в качестве принципиально нового класса препаратов в составе этиотропной терапии — блокирующих (вируснейтрализующих) моноклональных антител (mAb). В процессе взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой происходит соединение S (шиповидного) белка вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа. В процессе присоединения вируса к клетке также участвует трансмембранная сериновая протеаза типа 2. Моноклональные антитела, являясь биологическими препаратами, взаимодействуют с двумя вышеуказанными компонентами процесса присоединения и входа вируса в клетку, прерывая его. Блокирующие mAb применяются в виде одного препарата (сотровимаб или регданвимаб) или в виде «коктейля» (одновременное введение 2 mAb: бамланвимаб и этесевимаб; касиривимаб и имдевимаб). Все блокирующие mAb показаны к применению в максимально короткие сроки от момента инфицирования или развития клинической картины. Они назначаются пациентам, не нуждающимся в дополнительной оксигенотерапии и имеющим риск прогрессирования заболевания. Препараты этой группы применяются однократно, доза рассчитывается в зависимости от веса больного, путь введения — внутривенный. Блокирующие mAb не зарегистрированы в Российской Федерации, в связи с чем их назначение возможно только по решению врачебной комиссии [14].

В настоящее время создана уникальная комбинация блокирующих mAb — тиксагевимаб и цилгавимаб, которая не применяется для лечения больных НКВИ, но ее однократное внутримышечное введение обеспечивает защиту от развития заболевания в течение 6–12 месяцев [15].

Значительный мутационный потенциал SARS-CoV-2, включая мутации, затрагивающие S-белок, определяют необходимость постоянного мониторинга сохранения терапевтического потенциала блокирующих mAb в условиях появления новых вариантов вируса. Все mAb сохраняли свою эффективность в процессе взаимодействия с альфа-, бета-, гамма- и дельта-вариантами SARS-CoV-2. Эпидемический подъем, вызванный вариантом омикрон, показал снижение активности *in vitro* и *in vivo* для большинства блокирующих mAb. По предварительным данным, только сотровимаб сохраняет свою клиническую активность в отношении BA.1 и BA.1.1 омикрон-субвариантов, однако в исследовании *in vitro* показано снижение его активности против BA.2 омикрон-субварианта [16].

Блокирующие mAb имеют благоприятный профиль межлекарственного взаимодействия. Они не выводятся почками и не метаболизируются с участием ферментов цитохрома P450, следовательно, взаимодействие с применяемыми одновременно лекарственными средствами, которые выводятся почками или являются субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома, маловероятно.

Современные лекарственные средства этиотропной направленности показали свою эффективность по данным клинических исследований и реальной клинической практики. Эта группа препаратов снижает относительный риск госпитализации и смерти на 30–89%. Раннее выявление больных и назначение им этиотропных препаратов является важнейшим принципом терапии НКВИ и соответствует современной стратегии инфектологии — «тестируй и лечи».

Литература

- Jacobs JL. et al. COVID-19 outcome: insights from quantification of viremia and neutralizing antibody [CROI Abstract 116]. Abstracts From the virtual CROI 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. vCROI 2021 Abstract eBook. 2021; 32, Available from: <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2021/vCROI-2021-Abstract-eBook.pdf>
- Miki S. et al. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. PLoS ONE 16(7): e0254640. July 13, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254640>
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 3 от 03.03.2020. — 63 с.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 4 от 27.03.2020. — 68 с.
- COVID-19 Guideline, IDSA., Part 1: Treatment and Management. Version 8.0.0. Available from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лагеврио. Доступно по ссылке [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987\[2022\]_.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987[2022]_.pdf)
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Веклури. Доступно по ссылке https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006506/InstrImg_2022_05_12_1481290/6d92fa9d-a36f-4e9e-9676-468cfd41799.pdf
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фавипиравир. Доступно по ссылке https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007386/InstrImg_2021_12_17_1476484/1606237d-e383-4e42-b34f-e3ad7fa13429.pdf
- Bernal JA. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022; 386:509-520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
- Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med. 2020; 383:1813-1826 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Gottlieb RL et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022; 386:305-315. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846
- Руженцова, Т.А. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 / Т.А. Руженцова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т.10, № 4. — С. 38–44.
- Hammond J et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022; 386:1397-1408.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 от 22.02.2022, 245 с. Доступно по ссылке https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf
- Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Available from <https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Factsheet-HCP-PI-Evusheld-eng.pdf>
- COVID-19 Treatment Guidelines. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products.
- Available from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>

References

- Jacobs Jana L. et al. COVID-19 outcome: insights from quantification of viremia and neutralizing antibody [CROI Abstract 116]. Abstracts From the virtual CROI 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. vCROI 2021 Abstract eBook. 2021; 32, Available from: <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2021/vCROI-2021-Abstract-eBook.pdf>
- Miki S. et al. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. PLoS ONE 16(7): e0254640. July 13, 2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254640>
- Vremennyye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19)", versiya 3 ot 03.03.2020. 63 s.
- Vremennyye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19)", versiya 4 ot 27.03.2020. 68 s.
- COVID-19 Guideline, IDSA., Part 1: Treatment and Management. Version 8.0.0. Available from <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Lagevrio Available from [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987\[2022\]_.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007987/InstrImg_2022_03_25_1479540/%D0%9B%D0%9F-007987[2022]_.pdf)
- Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Vekluri. Available from https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006506/InstrImg_2022_05_12_1481290/6d92fa9d-a36f-4e9e-9676-468cfd41799.pdf
- Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Favipiravir Available from https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-007386/InstrImg_2021_12_17_1476484/1606237d-e383-4e42-b34f-e3ad7fa13429.pdf

9. Bernal JA. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022; 386:509-520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
10. Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383:1813-1826 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
11. Gottlieb RL et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022; 386:305-315. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846
12. Ruzhencova, T.A., Chuhlyayev P.V., Havkina D.A., Garbuzov A.A., Nikol'skaya M.V., Razzhivina V.A., Filon O.V. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2020;10 (4): 38-44 (in Russian)
13. Hammond J et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022; 386:1397-1408.
14. Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)", versiya 15 ot 22.02.2022, 245 s.
15. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Available from <https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Factsheet-HCP-PI-Evusheld-eng.pdf>
16. COVID-19 Treatment Guidelines. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products.
17. Available from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>

Автор:

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и эпидемиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: doctormusatov@gmail.com