

УДК 615.038



СОВРЕМЕННАЯ НАПРАВЛЕННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ COVID-19: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ НИРМАТРЕЛВИР И РИТОНАВИР

Л.А. Балыкова¹, Н.М. Селезнева¹, Е.И. Горшенина¹, О.И. Шепелева¹,
Н.В. Кириченко², Е.Н. Симакина³, К.Б. Колонтарев^{4,5}, Д.Ю. Пушкар^{4,5},
Д.Н. Земсков¹, К.Я. Заславская¹, С.М. Носков^{6,7}, А.В. Таганов⁸, П.А. Белый⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 1», 214006, Россия, Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁵ Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы, 127206, Россия, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3», 150007, Россия, г. Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

⁸ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: matis87177@yandex.ru

Получена 03.07.2022

После рецензирования 15.08.2022

Принята к печати 30.08.2022

В статье представлены данные открытого двухэтапного многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированного препарата (фиксированная комбинация нирматрелвир 300 мг и ритонавир 100 мг) в комплексной терапии у пациентов с COVID-19.

Цель. Оценить безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры фиксированной комбинации нирматрелвир 300 мг и ритонавир, 100 мг у здоровых добровольцев, эффективность и безопасность применения препарата в комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Открытое двухэтапное многоцентровое клиническое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата нирматрелвир 300 мг и ритонавир 100 мг (Скайвир® ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции включало 2 этапа. На I этапе оценивалась безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев (старше 18 лет) с целью подтверждения их сопоставимости с литературными данными, известными для набора действующих веществ. На II этапе оценивалась эффективность и безопасность у пациентов

Для цитирования: Л.А. Балыкова, Н.М. Селезнева, Е.И. Горшенина, О.И. Шепелева, Н.В. Кириченко, Е.Н. Симакина, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкар, Д.Н. Земсков, К.Я. Заславская, С.М. Носков, А.В. Таганов, П.А. Белый. Современная направленная противовирусная терапия COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации, содержащей нирматрелвир и ритонавир. *Фармация и фармакология*. 2022;10(4):. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-

© Л.А. Балыкова, Н.М. Селезнева, Е.И. Горшенина, О.И. Шепелева, Н.В. Кириченко, Е.Н. Симакина, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкар, Д.Н. Земсков, К.Я. Заславская, С.М. Носков, А.В. Таганов, П.А. Белый, 2022

For citation: L.A. Balykova, N.M. Selezneva, E.I. Gorshenina, O.I. Shepeleva, N.V. Kirichenko, E.N. Simakina, K.B. Kolontarev, D.Yu. Pushkar, D.N. Zemskov, K.Ya. Zaslavskaya, S.M. Noskov, A.V. Taganov, P.A. Bely. modern directed antiviral COVID-19 therapy: results of multicenter clinical effectiveness and safety study of fixed nirmatrelvir+ritonavir combination. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(4):. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-

с COVID-19. В рамках II этапа в исследовании участвовало 264 пациента (мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет), которые были распределены на две группы. Пациенты первой группы (n=132) получали исследуемый препарат (нирматрелвир 300 мг и ритонавир 100 мг) по 1 таблетке 2 раза в день с интервалом 12±2 ч в течение 5 дней в комплексе с патогенетической и симптоматической терапией. Пациенты второй группы (n=132) получали стандартную терапию в соответствии с утвержденными Временными методическими рекомендациями по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации (Версия 15 от 22.02.2022).

Результаты. За время исследования ни у одного пациента из группы (нирматрелвир + ритонавир) не наблюдалось перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень в отличие от пациентов группы стандартной терапии. Среди участников исследования были пациенты с сопутствующими заболеваниями (68% от общей популяции), с факторами риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения и риска госпитализации (75% от общей популяции). В группе исследуемого препарата не было ни одного случая перехода COVID-19 в более тяжелую степень течения. К 6-му дню в группе (нирматрелвир + ритонавир) доля пациентов, достигших полного выздоровления, была больше в 2 раза и составляла 35,61% (p=0,0001), а доля пациентов с отрицательным анализом РНК к SARS-CoV-2 была на 20% выше, чем у группы сравнения и составила 82,58% (p=0,0001). Терапия фиксированной комбинацией (нирматрелвир + ритонавир) характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым со стандартной терапией. Выявленные нежелательные реакции носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии или изменения схемы лечения.

Заключение. Фиксированная комбинация (нирматрелвир + ритонавир) характеризуется благоприятным профилем безопасности у пациентов с COVID-19, сопоставимым со стандартной терапией. Полученные данные свидетельствуют о клинической и фармакоэкономической целесообразности включения фиксированной комбинации нирматрелвира с ритонавиром в схему лечения COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; нирматрелвир; ритонавир; Скайвира®; нежелательные явления

Список сокращений: РДС – респираторный дистресс-синдром; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США); САД – систолическое артериальное давление; ЕМА – Европейское агентство лекарственных средств; НЯ – нежелательное явление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; ИМТ – индекс массы тела; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ВМР – Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции»; СЗ – сопутствующие заболевания; МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АЛТ – аланинаминотрансферазы; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; MedDRA – медицинский словарь терминов международной медицинской терминологии; EPIC-HR – оценка ингибирования протеазы при COVID-19 у пациентов с высоким риском; ДИ – доверительный интервал; SARS-CoV-2 – коронавирус, возбудитель COVID-19; COVID-19 – коронавирусная инфекция; КИ – клинические исследования; IWRS – модуль рандомизации пациентов.

MODERN DIRECTED ANTIVIRAL COVID-19 THERAPY: RESULTS OF MULTICENTER CLINICAL EFFECTIVENESS AND SAFETY STUDY OF FIXED NIRMATRELVIR+RITONAVIR COMBINATION

L.A. Balykova¹, N.M. Selezneva¹, E.I. Gorshenina¹, O.I. Shepeleva¹,
N.V. Kirichenko², E.N. Simakina³, K.B. Kolontarev^{4,5}, D.Yu. Pushkar^{4,5},
D.N. Zemskov¹, K.Ya. Zaslavskaya¹, S.M. Noskov^{6,7}, A.V. Taganov⁸, P.A. Bely⁴

¹ National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bol'shevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

² Ivanovo Clinical Hospital named after the Kuvaevs,
Bld. 2, 52, Ermak Str., Ivanovo, Russia, 153025

³ Smolensk clinical hospital No. 1,
40, Frunze Str., Smolensk, Russia, 214006

⁴ Evdokimov Moscow State Medical and Dental University,
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁵ Spasokukotsky City Clinical Hospital,
21, Vuchetich Str., Moscow, Russia, 127206

⁶ Yaroslavl State Medical University,
5, Revolutionary Str., Yaroslavl, Russia, 150000

⁷ Clinical Hospital No. 3,
61, Mayakovsky Str., Yaroslavl, Russia, 150007

⁸ Peoples' Friendship University of Russia,
6, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

E-mail: matis87177@yandex.ru

Received 03 July 2022

After peer review 15 Aug 2022

Accepted 30 Aug 2022

The article presents the data from an open, two-stage, multicenter study on the efficacy and safety evaluation of a combined drug (a fixed combination of nirmatrelvir 300 mg, and ritonavir 100 mg) in the complex therapy in COVID-19 patients.

The aim of the study was to assess the safety, tolerability and pharmacokinetic parameters of the fixed combination of nirmatrelvir 300 mg and ritonavir 100 mg in healthy volunteers, the efficacy and safety assessment of the drug in the combination therapy compared with the standard therapy in COVID-19 patients.

Material and methods. An open two-stage multicenter clinical study to assess the main pharmacokinetic parameters, safety, and efficacy against COVID-19 of the drug nirmatrelvir 300 mg and ritonavir 100 mg combination (Skyvira® PROMOMED RUS LLC, Russia) in the adult population, included 2 stages. At stage 1, safety, tolerability and pharmacokinetic parameters were evaluated in healthy volunteers (over 18 years of age) in order to confirm their comparability with the literature data known for a set of active substances. Phase 2 assessed efficacy and safety in COVID-19 patients. As a part of the second stage, the study involved 264 patients (men and women aged 18 to 80 years), who had been divided into two groups. The first group patients (n=132) received the study drugs (nirmatrelvir 300 mg and ritonavir 100 mg) – 1 tablet twice a day with an interval of 12±2 hours for 5 days in combination with pathogenetic and symptomatic therapy. The second group patients (n=132) received standard therapy in accordance with the approved Temporary Guidelines for the Prevention and Treatment of Novel Coronavirus Infection (Version 15 dated February 22, 2022).

Results. During the study, none of the patients from the (nirmatrelvir + ritonavir) group experienced a transition of the COVID-19 course to a heavier severity level, in contrast to the patients in the standard therapy group. The study participants included patients with comorbidities (68% of the general population), with risk factors for COVID-19 progression to a heavier severity level and the risk of hospitalization (75% of the general population). There were no cases of COVID-19 progression to a heavier severity level in the study drug group. By the 6th day, in the nirmatrelvir + ritonavir group, the proportion of the patients who had achieved a complete recovery was twice more and amounted to 35.61% ($p=0.0001$), and the proportion of the patients with a negative RNA analysis to SARS-CoV-2 was 20% higher than in the comparison group, and amounted to 82.58% ($p=0.0001$). The fixed nirmatrelvir + ritonavir combination therapy has a favorable safety profile comparable to the standard therapy. The identified adverse reactions were transient in nature and did not require discontinuation of therapy or changes in the treatment regimen.

Conclusion. The fixed nirmatrelvir + ritonavir combination has a favorable safety profile in COVID-19 patients, comparable to the standard therapy. The data obtained demonstrate a clinical and pharmacoeconomic feasibility of including the fixed (nirmatrelvir + ritonavir) combination in the COVID-19 treatment regimen.

Keywords: coronavirus; COVID-19; nirmatrelvir; ritonavir; Skyvira®; adverse events

Abbreviations: RDS – respiratory distress syndrome; WHO – World Health Organization; FDA – Food and Drug Administration (USA); SBP – systolic blood pressure; EMA – European Medicines Agency; AE – adverse event; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; RR – respiratory rate; BMI – body mass index; SAE – serious adverse events; IG – Interim Guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection”; Cmbs – comorbidities; NAAT – nucleic acid amplification test; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; ULN – upper limit of normal; MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – medical dictionary of terms of international medical terminology; EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients) – assessment of protease inhibition in COVID-19 in patients at high risk; CI – confidence interval; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus; COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019; CTs – clinical trials; IWRS – Interactive web randomization system.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 может протекать по нескольким сценариям – от бессимптомного носительства до пневмонии различной степени тяжести с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (РДС). Несмотря на мнимое «ослабление» новых вариантов SARS-CoV-2, медицинское сообщество пришло к консолидированному мнению, что без направленной противовирусной терапии и вакцинации, пандемия COVID-19 может «приблизиться» к масштабам чумы 1894 года (12 миллионов смертей) и пандемии гриппа А (H1N1) 1918 года (50 миллионов смертей) [1].

На сегодняшний день распространение коронавирусной болезни (COVID-19) по-прежнему не удаётся остановить (число подтвержденных случаев и летальных исходов продолжает расти). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о выявлении заболевших в 216 различных странах, что диктует необходимость поиска новых стратегий лечения, способных противостоять пандемии [2, 3].

Беспрецедентное глобальное распространение SARS-CoV-2 создало серьезные проблемы для системы здравоохранения. Мировое исследовательское

сообщество призывает к разработке эффективных протоколов лечения с включением новых лекарств, отличающихся высоким профилем эффективности и безопасности, способных существенно повлиять на сдерживание и ликвидацию пандемии COVID-19 [3, 4].

В настоящее время, наряду со стандартной поддерживающей терапией, терапевтические подходы к лечению COVID-19 включают использование препаратов, которые оказывают воздействие на жизненный цикл SARS-CoV-2 и блокируют репликацию вируса. На данный момент наиболее перспективным, по мнению медицинского сообщества, является комбинация нирматрелвир с ритонавиром. Установлено, что нирматрелвир (PF-07321332) останавливает распространение COVID-19 на животных моделях, а ритонавир замедляет его метаболизм и способствует поддержанию терапевтической концентрации в плазме крови. Несмотря на частые мутации в геноме SARS-CoV-2, нирматрелвир проявляет эффективное противовирусное действие в отношении недавних мутаций и вариантов коронавируса [5].

Все коронавирусы, включая SARS-CoV-2, кодируют две протеазы, необходимые для процессинга полипротеинов PP1A и PP1AB. Основная протеаза 3CL (хемотрипсиноподобная) дает начало образованию белков NSP11/16. Протеаза 3CL была выбрана в качестве одной из возможных терапевтических мишеней для разработки противовирусных препаратов против SARS-CoV-2 из-за ее высококонсервативной последовательности и структуры. Нирматрелвир (PF-00835231) обладает высокой ингибирующей активностью именно в отношении данной протеазы. Противовирусная активность препарата была выявлена еще во время эпидемии SARS-CoV-1 [6, 7].

В дальнейшем была продемонстрирована высокая противовирусная активность комбинации нирматрелвира с ритонавиром в отношении SARS-CoV-2 [8]. Фармакокинетические исследования продемонстрировали значительное усиление системного воздействия нирматрелвира при совместном применении с ингибитором CYP3A4 ритонавиром, что согласуется с преобладающей ролью CYP3A4 в метаболизме нирматрелвира [9, 10].

Далее в ряде клинических исследований была подтверждена эффективность комбинации нирматрелвир + ритонавир, которая продемонстрировала большее снижение риска госпитализации и смерти, чем молнупиравир по сравнению с плацебо. Оба препарата назначались в первые пять дней после появления симптомов [11, 12].

В исследовании EPIC-HR применение комбинации нирматрелвир + ритонавир у пациентов с коронавирусной инфекцией приводило к снижению госпитализации или смертности на 88% среди непривитых амбулаторных пациентов с ранней формой COVID-19. Общий риск госпитализации был на 45% ниже среди пациентов, которым назначали нирматрелвир + ритонавир [13]. Промежуточный анализ продемонстрировал снижение риска госпитализации или смерти по любой причине, связанной с COVID-19, на 89% по сравнению с плацебо у пациентов, начавших лечение в течение трех дней после появления симптомов (первичная конечная точка) [14].

В двойном слепом (рандомизированном) исследовании, не вакцинированным и не госпитализированным взрослым пациентам с высоким риском прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, был назначен нирматрелвир (300 мг) плюс ритонавир (100 мг) каждые 12 часов в течение 5 дней [15–16]. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности комбинации нирматрелвир + ритонавир путем сравнения процента пациентов с госпитализацией или смертью по любой причине, связанной с COVID-19, в течение 28 дней в двух группах.

Всего было рандомизировано 2246 пациентов; 1120 пациентов получали нирматрелвир + ритонавир (группа нирматрелвира) и 1126 пациентов получали плацебо (группа плацебо). Частота госпитализаций или смертей, связанных с COVID-19, к 28 дню в группе нирматрелвира была ниже, чем в группе плацебо на 6,32% (95% доверительный интервал (ДИ), от –9,04 до –3,59; $p < 0,001$; снижение относительного риска госпитализации – 89,1%). Все 13 смертей произошли в группе плацебо.

Частота нежелательных явлений (НЯ), была одинаковой в двух группах (любое НЯ: группа нирматрелвир плюс ритонавир/группа плацебо –22,6%/23,9%; серьезные НЯ – 1,6%/6,6%; НЯ, приводящие к отмене препаратов –2,1%/4,2%). Дисгевзия (5,6% против 0,3%) и диарея (3,1% против 1,6%) чаще возникали при применении нирматрелвира в сочетании с ритонавиром, чем при применении плацебо. Лечение нирматрелвиром в сочетании с ритонавиром приводило к снижению риска прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 на 89% по сравнению с плацебо и характеризовалось благоприятным профилем безопасности [15–18].

В исследовании Najjar-Debbiny R. и соавт. (2022), также доказано, что в «эпоху омикрон», нирматрелвир в сочетании с ритонавиром очень эффективно снижал риски тяжелого течения COVID-19 и/или смертности [19].

Важно отметить, что основная мишень (3CL) практически не поддается мутациям и модификациям, в связи с чем нирматрелвир в комбинации с ритонавиром будет эффективен вне зависимости от штаммов SARS-CoV-2, что было также доказано в ряде исследований [20, 21].

Комбинация (нирматрелвир/ритонавир) получила условное одобрение на применение в декабре 2021 года в Соединенном Королевстве Великобритании для лечения у взрослых с высоким риском прогрессирования до тяжелой формы COVID-19, которым не требуется дополнительный кислород. В январе 2022 г. комбинация нирматрелвир + ритонавир получила разрешение в Европейском союзе для использования у взрослых и детей с 12-ти лет по одному и тому же показанию, а также разрешена для экстренного применения в США [22, 23].

В связи с быстрым распространением варианта вируса Omicron SARS-CoV-2 по всему миру, Food and Drug Administration (FDA, США) выдало разрешение на экстренное использование комбинации нирматрелвир + ритонавир для амбулаторного лечения пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, которые подвержены риску прогрессирования [15, 24–25]. Нирматрелвир включён в руководство ВОЗ для лечения COVID-19 [26].

ЦЕЛЬ. Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров комбинированного препарата (нирматрелвир + ритонавир) у здоровых добровольцев и оценка эффективности и безопасности применения препарата в комплексной терапии COVID-19 в сравнении со стандартной терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров и безопасности, а также оценке эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата Скайвира® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции.

Данное исследование проводилось с целью регистрации препарата в РФ и включало в себя оценку основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19¹.

В настоящем исследовании было предусмотрено 2 этапа. На I этапе оценивалась безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры препарата у здоровых добровольцев (n=16), на II этапе оценивалась эффективность и безопасность применения препарата у пациентов с COVID-19.

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики с 17.02.2021 г. по 01.06.2022 г. в 8 городах РФ (Москва, Саранск, Киров, Иваново, Смоленск, Санкт-Петербург, Рязань, Ярославль), на базе 12 лечебных учреждений, занимающихся лечением пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Исследовательские центры I этапа клинического исследования:

1. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3» (г. Ярославль);

2. Аналитическая лаборатория: ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (г. Москва).

Исследовательские центры II этапа клинического исследования:

1. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3» (г. Ярославль);

2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого

Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва);

3. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саранск);

4. Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 1» (г. Смоленск);

5. Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых» (г. Иваново);

6. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Рязань);

7. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Киров);

8. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск);

9. Общество с ограниченной ответственностью «Аврора МедФорт» (г. Санкт-Петербург);

10. Общество с ограниченной ответственностью «Госпиталь ОрКли» (г. Санкт-Петербург);

11. Общество с ограниченной ответственностью «Уромед» (г. Смоленск).

Задачи исследования

I этап исследования предусматривал нерандомизированный когортный дизайн. Все добровольцы проходили скрининг, а далее госпитализировались по когортно (добровольцы 2 когорты приглашались на госпитализацию после завершения участия в исследовании добровольцев 1 когорты при условии одобрения дальнейшего проведения исследования Экспертным советом по лекарственной безопасности).

На данном этапе исследования у здоровых добровольцев после применения фиксированной комбинации (нирматрелвир + ритонавир) оценивали: переносимость препарата, основные жизненно важные показатели, данные физикального осмотра, ЭКГ, лабораторные показатели (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и частоту и степень тяжести НЯ, а также изучали фармакокинетические параметры действующих веществ (нирматрелвир + ритонавир) после однократного и многократного применения лекарственного препарата.

¹ Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата Скайвира® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у взрослой популяции, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Спонсор исследования: ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия. Протокол исследования: № NR-012022. Фаза клинической разработки: I–III фаза. I этап – открытое несравнительное когортное. II этап – открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное. Даты проведения исследования: 17.02.2021 г. – 01.06.2022 г. Контрактная исследовательская организация: ООО «СОЛЮР-ФАРМ», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 4, корп. 2, эт. 3, помещение 1, офис 2.

Критерии включения для I этапа:

1. Наличие подписанной и датированной формы информированного согласия, а также способность и желание выполнять все предписания протокола исследования;
2. Мужчины в возрасте от 18 до 45 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия;
3. Верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
4. Гемодинамические показатели: систолическое артериальное давление (САД) 100–130 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 60–85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 60–90 уд/мин, частота дыхательных движений (ЧДД) 16–20 в мин;
5. Отрицательные результаты анализов на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис, гепатит В (HbsAg) и гепатит С (HCV);
6. Отрицательные результаты тестов на употребление алкоголя, наркотических средств и психотропных веществ.
7. Индекс массы тела (ИМТ): 18,5–30 кг/м²;
8. Готовность отказаться от употребления алкоголя в течение 72 часов до скрининга и в течение периода исследования;
9. Согласие добровольца на использование надежных методов контрацепции в период исследования, в течение 3 недель после его окончания.

Критерии не включения для I этапа:

1. Отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость. Гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата;
2. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
3. Невозможность установки венозного катетера для отбора образцов крови;
4. Затруднения при проглатывании таблеток;
5. Донорская сдача или потеря крови (≥ 450 мл крови или плазмы) менее чем за 3 месяца до скрининга;
6. Острые и хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной и нервной системы, в том числе органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС), а также заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек, крови;
7. Любые отклонения от нормальных значений при лабораторном и/или инструментальном обследовании.
8. Хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии) в анамнезе;
9. Острые инфекционные заболевания или симптомы ОРВИ менее чем за 4 недели до визита скрининга;

10. Выявление РНК SARS-CoV-2 или антигена SARS-CoV-2 в течение 6 месяцев до скрининга;

11. Наличие как минимум одного из эпидемических признаков:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до скрининга и отсутствие результатов анализа на выявление РНК SARS-CoV-2 или антигена SARS-CoV-2;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней до скрининга с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней до скрининга с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;
- наличие профессиональных контактов за последние 14 дней до скрининга с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19.

12. Регулярный прием лекарственных препаратов, включая растительные и гомеопатические препараты, витаминов и/или биологически активных добавок (БАД) менее чем за 4 недели до визита скрининга;

13. Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику и/или функцию печени (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.) менее чем за 2 месяца до визита скрининга;

14. Особая диета (например, вегетарианская, с ограничением употребления поваренной соли) менее чем за 2 месяца до визита скрининга;

15. Особый образ жизни (работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки) менее чем за 2 месяца до визита скрининга;

16. Прием в анамнезе более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких спиртных напитков) или анамнестические сведения/данные об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;

17. Курение более 10 сигарет в сутки на момент визита скрининга;

18. Выполнение процедур пирсинга, нанесение татуажа/тату менее чем за 1 месяц до проведения процедур скрининга и в течение всего исследования;

19. Психические, физические и прочие причины, не позволяющие добровольцу адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия Протокола исследования;

20. Участие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца до визита скрининга;

21. Другие причины, не позволяющие добровольцу, по мнению врача-исследователя, принять участие в данном исследовании.

Продолжительность I этапа

Общая длительность участия добровольца в исследовании составила не более 11 дней, из которых

длительность скрининга составила не более 7 дней, длительность пребывания в стационаре – не более 3,5 суток, длительность применения исследуемого препарата – не более 3-х дней.

Оцениваемые показатели безопасности для I этапа:

1. Частота и степень тяжести НЯ, зарегистрированных на основании жалоб, изменения самочувствия добровольцев, по данным отклонений от нормы результатов лабораторных анализов, физикального осмотра, оценки жизненно важных показателей, ЭКГ;
2. Количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и/или СНЯ, в том числе связанных с исследуемым препаратом;
3. Оценка врачом-исследователем общей переносимости исследуемого препарата по шкале Лайкерта.

Способ применения в I этапе

Предполагалось включение 2-х когорт по 8 здоровых добровольцев в каждой: 1 когорты – 300 мг + 100 мг однократно; 2 когорты – 300 мг + 100 мг каждые 12 ч, всего 5 приемов.

Исследование начинали с применения препарата у добровольцев 1 когорты. Прием препарата добровольцами 2 когорты был начат только после оценки безопасности применения препарата у добровольцев 1 когорты.

Решение о возможности перехода к многократному применению препарата в рамках 2 когорты принималось Экспертным советом по лекарственной безопасности на основании оценки НЯ/СНЯ. Переход ко 2 когорте мог быть остановлен в случае выявления в 1 когорте добровольцев, как минимум, одного из следующих критериев остановки: развитие серьезной нежелательной реакции, имеющей возможную, вероятную или определенную связь с применением исследуемого препарата, у ≥ 1 здоровых добровольцев; развитие нежелательной реакции тяжелой степени выраженности, имеющей возможную, вероятную или определенную связь с применением исследуемого препарата, у ≥ 2 здоровых добровольцев, независимо от того, относятся они к одному и тому же классу систем-органов или нет.

Рандомизация II этапа исследования

Рандомизацию проводили посредством системы IWRS (Interactive web randomization system), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту пациента. На II этапе исследования было рандомизировано 264 пациента, которые завершили исследование полностью в соответствии с утвержденным Протоколом.

В группу препарата нирматрелвир + ритонавир (1 группа), было рандомизировано 84 пациента

женского пола (63,64%) и 48 пациентов мужского пола (36,36%), в группу стандартной терапии – 82 пациента женского пола (62,12%) и 50 пациентов мужского пола (37,88%). Подгруппа 1-1 (n=33) – без наличия фактора риска развития тяжелого течения COVID-19. Подгруппа 1-2 (n=99) – с наличием как минимум одного фактора риска развития тяжелого течения COVID-19.

Средний возраст пациентов в группе получавших фиксированную комбинацию (нирматрелвир + ритонавир) составил $46,61 \pm 15,75$ лет (от 19 до 79 лет), средний вес тела оказался равным $80,69 \pm 14,31$ кг (от 49,0 до 116,0 кг), рост – $170,44 \pm 7,78$ см (от 152 до 190 см), ИМТ – $27,81 \pm 4,89$ кг/м² (от 18,37 до 40,90 кг/м²).

Средний возраст пациентов в группе стандартной терапии составил $46,62 \pm 15,97$ лет (от 18 до 77 лет), средний вес тела оказался равным $79,32 \pm 14,57$ кг (от 50,0 до 122,0 кг), рост – $170,01 \pm 7,74$ см (от 148 до 193 см), ИМТ – $27,45 \pm 4,81$ кг/м² (от 17,71 до 43,74 кг/м²).

Первая группа (n=132) получала исследуемый препарат (нирматрелвир + ритонавир) по 1 таблетке 2 раза в день с интервалом 12 ± 2 часа в течение 5 дней в комплексе с патогенетической и симптоматической терапией, представленной в действующих на момент проведения исследования Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» (ВМР)².

Вторая группа (n=132) получала стандартную терапию в соответствии с действующими на момент проведения исследования ВМР³.

Каждая группа включала 2 подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия как минимум одного фактора риска развития тяжелого течения COVID-19 в соотношении 3:1.

Критерии включения для II этапа:

1. Наличие подписанной и датированной пациентом формы информированного согласия;
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия;
3. Подтвержденный случай COVID-19 на момент скрининга: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа⁴;
4. Легкое или среднетяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2;

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16 (18.08.2022), утв. Минздравом России).

³ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15 (22.02.2022), утв. Минздравом России).

⁴ Могли быть учтены результаты анализа по определению SARS-CoV-2, полученные в течение не более 5 дней до рандомизации, при наличии подтверждающей документации.

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

6. Начало заболевания (появление первого симптома) не более 5 дней до рандомизации;

7. Пациент согласен и способен принимать пероральные лекарственные препараты;

8. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 недель после его окончания;

В исследовании также могли принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 10 лет), а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии не включения для II этапа:

1. Гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата;

2. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

3. Применение противовирусных препаратов прямого действия в течение 10 дней до скрининга;

4. Применение на момент скрининга препаратов, клиренс которых сильно зависит от изофермента CYP3A, или которые являются сильными индукторами CYP3A (подробная информация представлена в разделе «Запрещенная терапия»);

5. Потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии;

6. Необходимость оксигенотерапии на момент скрининга;

7. Необходимость госпитализации на момент скрининга или ожидание того, что потребуются госпитализация по поводу COVID-19 в течение 48 ч после рандомизации, за исключением необходимости госпитализации в обсерватор по социальным причинам (например, проживание в общежитии, совместное проживание с людьми, в том числе имеющих факторы риска тяжелого течения COVID-19, у которых после контакта с пациентом отрицательный результат на определение РНК/антигена SARS-CoV-2, и др.);

8. Наличие критериев тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания на момент скрининга;

9. Вакцинация в течение менее 4 недель до скрининга;

10. Наличие в течение 6 месяцев до скрининга вероятного или подтвержденного случая COVID-19 среднетяжелого течения;

11. Наличие вероятного или подтвержденного случая COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения в анамнезе;

12. Пациенты с установленным средней и тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI) или получающие заместительную почечную терапию на момент скрининга;

13. Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью) на момент скрининга или наличие в анамнезе (в течение 6 месяцев до скрининга) уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) $\geq 2,5$ верхней границы нормы (ВГН), и/или общего билирубина ≥ 2 ВГН (≥ 3 ВГН при синдроме Жильбера);

14. Положительный результат анализа на наличие ВИЧ, сифилиса, гепатитов В и/или С на скрининге;

15. Алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга;

16. Шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга;

17. Любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для пациента в результате его участия в исследовании;

18. Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя);

19. Беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность;

20. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до включения в исследование;

21. Прочие условия, которые препятствуют включению пациента в исследование.

Продолжительность II этапа

Общая длительность участия пациента в исследовании составила не более 31 дня (табл. 1).

Критерии оценки безопасности для II этапа:

1. Общее количество НЯ, стратифицированных по тяжести и частоте.

2. Частота нежелательных реакций.

3. Частота СНЯ, в том числе связанных с применением исследуемого препарата/стандартной терапии.

4. Доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ.

5. Доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ/СНЯ.

Критерии оценки эффективности на II этапе:

Первичный критерий эффективности:

Частота пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень тяжести по BMP по сравнению с исходным состоянием к визиту 4 (день 16).

Вторичные критерии эффективности:

1. Динамика клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения;

2. Частота ухудшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на ≥ 1 категорию к визитам 2, 3 и 4;

3. Частота пациентов с категорией 0 по категориальной порядковой шкале клинического улучшения к Визитам 2, 3 и 4;

4. Частота пациентов с отрицательным анализом РНК SARS-CoV-2 к визитам 2, 3 и 4;

5. Оценка выраженности симптомов к визитам 2–6 по шкале оценки основных симптомов COVID-19.

Статистическая обработка результатов исследования

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение с валированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22 (актуальная версия, лицензия GPL-2/GPL-3).

Описательная статистика представлена для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности, безопасности, переносимости, а также фармакокинетических показателей.

Непрерывные (количественные) данные представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го центили), минимума и максимума (если не указано иное).

Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ (если не указано иное).

Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро-Уилка, критерий Колмогорова-Смирнова). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей использовались непараметрические методы оценки.

Для оценки параметров, представленных порядковыми величинами, использовались непараметрические методы анализа: для сравнения показателей между группами использовался критерий Манна-Уитни, для оценки динамики показателя внутри каждой группы – критерий Фридмана для нескольких зависимых переменных, для сравнения между начальной и конечной точкой внутри каждой группы – критерий Вилкоксона для двух зависимых

переменных. Также для анализа могли быть использованы точный тест Фишера или критерий χ^2 («хи-квадрат»), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более.

Для сравнения между группами непрерывных количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения), а между начальной и конечной точкой оценки внутри каждой группы – парный t-критерий или критерий Вилкоксона для двух зависимых переменных (в зависимости от принятого заключения о характере распределения).

В случае оценки времени до события (time-to-event) с учетом цензурированных наблюдений в качестве описательных методов анализа могли быть использованы метод Каплан-Мейера и построение таблиц дожития, для сравнительной оценки времени между исследуемыми группами могли быть использованы критерий Гехана-Вилкоксона, критерий Кокса-Ментела или Лог-ранговый критерий.

Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывали как двусторонние, статистическая значимость различий являлась по умолчанию двусторонней и относилась к уровню значимости 0,05 (если не указано иное).

Для I и II этапа исследования демографические данные (возраст, пол), данные исходного состояния представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) или при помощи среднего арифметического, 95% ДИ для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го центили), минимума и максимума в зависимости от типа переменной.

На II этапе для проверки гипотезы об однородности групп исследования проведено тестирование нулевых гипотез (об отсутствии различий между группами) при помощи t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна-Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или точный критерий Фишера и критерия χ^2 (для качественных признаков).

В случае нахождения статистически значимых различий между группами производилась оценка величины различий между группами исследования при помощи ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты I этапа исследования

В рамках первого этапа исследования была первично подтверждена безопасность исследуемой комбинации и изучен ее фармакокинетический профиль (Рис. 1, 2).

Таблица 1 – График визитов пациентов II этапа исследования

№ визита	Интервал (часы/дни)	Статус исследования
0	не более 48 ч	скрининг
1	1 день *	рандомизация
2	6–7 день	–
3	11–12 день	–
4	14–15 день **	–
5	21±1 день **	–
6	28±1 день **	завершение

Примечание: * – визит 1 мог совпадать с визитом 0. Если визит 1 и визит 0 совпадали, то физикальный осмотр, оценка жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, пульсоксиметрия с измерением SpO₂, оценка выраженности симптомов по шкале симптомов COVID-19 повторно не проводились, оценка критериев включения и невключения проводилась непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оценивались после применения препарата. ** – визит мог быть проведен как очно, так и посредством телефонного звонка. В случае проведения визита посредством телефонного звонка и при наличии положительного анализа РНК SARS-CoV-2 на предыдущем визите, осуществлялся выезд медицинского персонала для отбора мазка из носоглотки и/или ротоглотки для проведения анализа РНК SARS-CoV-2.

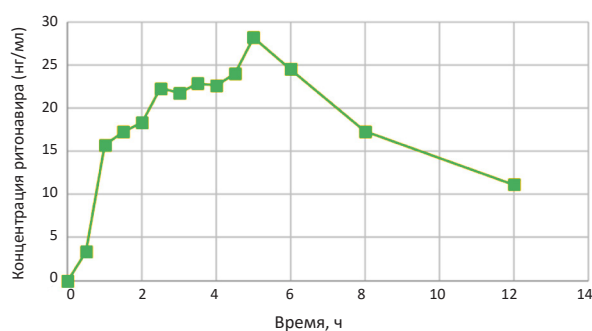
Таблица 2 – Факторы риска у пациентов в группе исследуемого препарата и стандартной терапии

Факторы риска	Основная группа (n=132)	Группа сравнения (n=132)
ИМТ 30 и более кг/м ²	36,36%	37,12%
заболевания сердца	31,06%	30,30%
возраст более 60 лет	22,73%	21,97%
хронические заболевания почек	3,03%	6,82%
хронические заболевания легких	2,27%	6,82%
сахарный диабет	0,76%	1,52%
активное злокачественное новообразование	0,76%	–

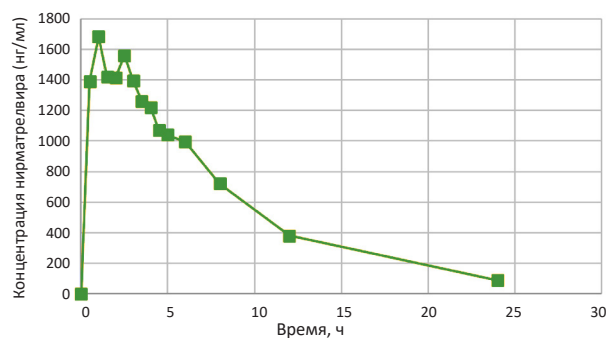
Таблица 3 – Анализ частоты нежелательных реакций по классификации ВОЗ связанные с приемом комбинации нирматрелвир + ритонавир

Системно-органный класс и предпочтительный термин MedDRA	Количество событий (абс/%)		Значение p (критерий Фишера)
	Нирматрелвир + ритонавир (n=132)	Стандартная терапия (n=132)	
Желудочно-кишечные нарушения			
Диарея	1 (0,8%) (нечастые)	1 (0,8%) (нечастые)	1,0000
Сухость во рту	1 (0,8%) (нечастые)	Не наблюдалось	1,0000
Тошнота	Не наблюдалось	2 (1,5%) (частые)	0,4981
Лабораторные и инструментальные данные			
Повышение уровня АЛТ	3 (2,3%) (частые)	2 (1,5%) (частые)	1,0000
Повышение уровня АСТ	3 (2,3%) (частые)	2 (1,5%) (частые)	1,0000
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			
Эритема	Не наблюдалось	1 (0,8%) (нечастые)	1,0000
Нарушения со стороны нервной системы			
Дисгевзия	3 (2,3%) (частые)	Не наблюдалось	0,2472

Примечание: Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (не может быть установлена на основании имеющихся данных). АЛТ – аланинаминотрансферазы, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

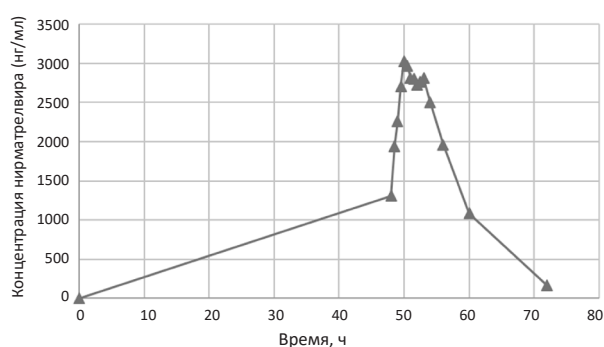


а)

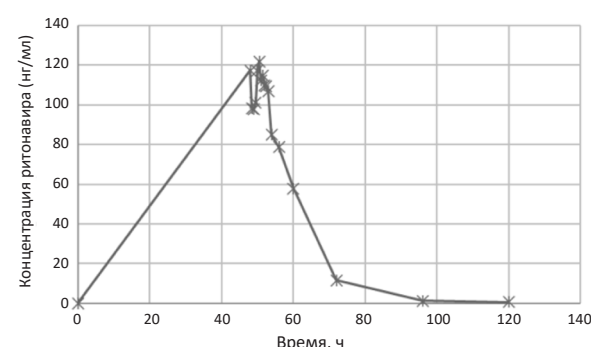


б)

Рисунок 1 – Фармакокинетический профиль усредненных значений концентраций нирматрелвира а) и ритонавира б) во времени (в линейном преобразовании) после однократного приема исследуемого препарата



а)



б)

Рисунок 2 – Фармакокинетический профиль усредненных значений концентраций нирматрелвира а) и ритонавира б) во времени (в линейном преобразовании) после многократного приема исследуемого препарата

В ходе проведения I этапа исследования была показана сопоставимость основных фармакокинетических параметров изучаемой фиксированной комбинации с литературными данными [8, 9, 16] как по нирматрелвиру, так и по ритонавиру, причем как при однократном, так и при многократном введении.

Нирматрелвир

Когорта 1 (однократное введение): значение медианы времени достижения максимальной концентрации ($C_{\max} = 1988,92 \pm 1109,65$ нг/мл) нирматрелвира составило $T_{\max} = 1,75$ часа. Нирматрелвир элиминировался из плазмы крови со средним значением $T_{1/2} = 5,80 \pm 1,96$ ч. Значения $AUC_{0-\infty}$ и AUC_{0-t} составили $15354,88 \pm 6258,84$ нг·ч/мл и $13105,22 \pm 5656,34$ нг·ч/мл соответственно. Общий клиренс (Cl) – $23,18 \pm 11,21$ л/ч. Объем распределения лекарственного средства соответствовал значению $V_d = 189,08 \pm 98,03$ л. Значение среднего времени удержания лекарственного вещества в плазме крови составило $MRT = 8,82 \pm 3,00$ ч.

Когорта 2 (многократное введение): значение максимальной концентрации нирматрелвира в плазме крови добровольцев составило $C_{\max, \text{ма}} = 3442,52 \pm 1078,88$ нг/мл. Значение минимальной концентрации нирматрелвира в плазме крови

добровольцев составило $C_{\min, \text{ма}} = 246,30 \pm 174,85$ нг/мл. Значение AUC_{48-t} составило $33334,03 \pm 9770,52$ нг·ч/мл.

Ритонавир

Когорта 1 (однократное введение): значение медианы времени достижения максимальной концентрации ($C_{\max} = 25,74 \pm 20,98$ нг/мл) ритонавира составило $T_{\max} = 5$ часов. Ритонавир элиминировался из плазмы крови со средним значением $T_{1/2} = 8,13 \pm 3,08$ ч. Значения $AUC_{0-\infty}$ и AUC_{0-t} составили $652,80 \pm 264,85$ нг·ч/мл и $183,89 \pm 206,42$ нг·ч/мл соответственно. Общий клиренс (Cl) – $173,84 \pm 78,32$ л/ч. Объем распределения лекарственного средства соответствует значению $V_d = 1991,30 \pm 1049,61$ л. Значение среднего времени удержания лекарственного вещества в плазме крови составило $MRT = 13,39 \pm 4,12$ ч.

Когорта 1 (многократное введение): значение максимальной концентрации ритонавира в плазме крови добровольцев составило $C_{\max, \text{ма}} = 148,15 \pm 92,80$ нг/мл. Значение минимальной концентрации ритонавира в плазме крови добровольцев составило $C_{\min, \text{ма}} = 16,78 \pm 9,48$ нг/мл. Значение AUC_{48-t} составило $1542,89 \pm 1207,18$ нг·ч/мл.

Поскольку результаты I этапа клинических исследований (КИ) показали благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость

при однократном и многократном пероральном приеме комбинации в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (нирматрелвир 300 мг и ритонавир 100 мг), в ходе I этапа исследования не было выявлено критериев остановки КИ, а также была продемонстрирована сопоставимость полученных фармакокинетических данных для нирматрелвира и ритонавира с имеющимися литературными данными. Этический комитет Минздрава России⁵ счел возможным переход ко второму этапу исследования. Стоит отметить, что полученные данные подтверждают возможность и целесообразность объединения действующих веществ в форму фиксированной комбинации, что снижает полипрагмазию и повышает удобство применения для пациентов.

Результаты II этапа исследования

У 182 из 264 пациентов (68,94%) были выявлены сопутствующие заболевания, классифицированные по MedDRA.

Наиболее частотными сопутствующими заболеваниями (СЗ) были ожирение (36,32%) и гипертензия (32,48%), заболевания почек (15%), другие СЗ (11%), заболевания органов дыхания (7%) и др. Группы были сопоставимы по наличию СЗ. Интересно отметить наличие в группе исследуемого препарата пациентов с онкологическими заболеваниями и фибрилляцией предсердий в анамнезе, то есть пациентов, для которых особенно важен высокий профиль безопасности препарата.

Всего в исследовании (II этап) наблюдалось 264 пациента, из них 198 пациентов с факторами риска (по 99 (75%) пациентов в каждой группе). Из них с фактором риска «возраст более 60 лет» – 30 пациентов (22,73%) в группе исследуемого препарата и 29 пациентов (21,97%) в группе препарата сравнения; с фактором риска «ожирение (ИМТ 30 и более кг/м²)» – 48 пациентов (36,36%) в группе исследуемого препарата и 49 пациентов (37,12%) в группе препарата сравнения; с фактором риска «сахарный диабет» – 1 пациент (0,76%) в группе исследуемого препарата и 2 пациента (1,52%) в группе препарата сравнения; с фактором риска «заболевания сердца» – 41 пациент (31,06%) в группе исследуемого препарата и 40 пациентов (30,30%) в группе препарата сравнения; с фактором риска «хронические заболевания легких» – 3 пациента (2,27%) в группе исследуемого препарата и 9 пациентов (6,82%) в группе препарата сравнения; с фактором риска «хронические заболевания почек» – 4 пациента (3,03%) в группе исследуемого препарата и 9 пациентов (6,82%) в группе препарата сравнения; с фактором риска «активное злокачественное новообразование» –

1 пациент (0,76%) в группе исследуемого препарата. Сведения о частоте встречаемости факторов риска у пациентов в группе исследуемого препарата и стандартной терапии представлены в таблице 2.

Межгрупповой анализ показал, что исследуемые группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам.

За время исследования ни у одного пациента из группы нирматрелвир + ритонавир не наблюдалось перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень тяжести, в отличие от пациентов группы стандартной терапии.

В группе препарата (нирматрелвир + ритонавир) доля пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень тяжести по сравнению с исходным состоянием к 16 дню составила 0,00% (0/132), 95% ДИ [0,0000; 0,0352], в группе стандартной терапии – 6,06% (8/132), 95% ДИ [0,0285; 0,1198]. Разница в долях между группами препарата (нирматрелвир + ритонавир) и группой стандартной терапии составила 0,0606 (6,06%), 95% ДИ [0,0129; 0,1198]. Тестирование гипотезы для итогового статистического анализа осуществлялось при одностороннем уровне значимости 0,0275. В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с переходом течения COVID-19 в более тяжелую степень тяжести по сравнению с исходным состоянием к 16 дню были выявлены статистически значимые различия между группой препарата (нирматрелвир + ритонавир) и группой стандартной терапии ($p=0,0035$, т.е. $p < 0,0275$).

Таким образом, гипотезу превосходства терапии препаратом нирматрелвир + ритонавир над стандартной терапией можно считать доказанной. Также сделан вывод о том, что терапия фиксированной комбинацией снижает риск ухудшения клинического состояния пациентов и улучшает прогноз течения заболевания.

В связи с тем, что среди участников исследования были пациенты с СЗ (68% от общей популяции), с факторами риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения и риска госпитализации (75% от общей популяции), можно сделать вывод о высокой эффективности проведенной терапии (нирматрелвир + ритонавир) вне зависимости от наличия факторов риска отягощенного течения заболевания.

Таким образом, рассматриваемая терапия является обоснованной, клинически и фармакоэкономически эффективной.

Динамика среднего значения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения в группе исследуемого препарата (нирматрелвир и ритонавир) на 6-й день наблюдения составила $1,30 \pm 1,01$ балла по сравнению со стандартной терапией $1,76 \pm 0,79$ ($p=0,0001$). Это свидетельствует о преимуществе фиксированной комбинации перед стандартной схемой терапии в

⁵ Протокол исследования: № NR-012022. Контрактная исследовательская организация: ООО «СОЛЮР-ФАРМ», 121108, Россия, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 4, корп. 2, эт. 3, пом. 1, офис 2. Даты проведения исследования: 17.02.2021 г. – 01.06.2022 г.

отношении уменьшения степени тяжести симптомов COVID-19 и улучшения клинического состояния пациентов и ускорения выздоровления.

Частота пациентов с категорией 0 по категориальной порядковой шкале клинического улучшения уже к 6-му дню наблюдения в группе (нирматрелвир и ритонавир) была больше в 2 раза и составила 35,61% (47/132), по сравнению с группой стандартной терапии – 14,39% (19/132) ($p=0,0001$). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения фиксированной комбинации (нирматрелвир + ритонавир) и её значимых преимуществах перед группой сравнения в отношении скорости улучшения клинического статуса пациентов и сокращения сроков выздоровления.

Частота пациентов с отрицательным анализом РНК SARS-CoV-2 уже к 6-му дню в группе исследуемого препарата была больше на 20%, чем у группы сравнения (82,58% пациентов (109/132) и 61,36% пациентов (81/132), соответственно), что свидетельствует об эффективном противовирусном действии фиксированной комбинации (нирматрелвир + ритонавир), характеризующейся сокращением сроков элиминации вируса SARS-CoV-2 по сравнению со стандартной терапией, что приводит к более быстрому исчезновению симптомов инфекционного заболевания и снижает риски развития осложнений COVID-19.

В результате сравнительного анализа частоты пациентов с различной степенью тяжести симптомов к 6 дню были выявлены статистически значимые различия между группой (нирматрелвир и ритонавир) и группой стандартной терапии по симптомам: заложенность носа или насморк ($p=0,0027$), боль в горле ($p=0,0016$), кашель ($p=0,0424$), утомляемость ($p=0,0003$), а также к визиту 4 по симптому кашель ($p=0,0016$), что свидетельствует об эффективности фиксированной комбинации у пациентов с COVID-19.

Оценка суммарного балла по шкале основных симптомов COVID-19 показывает, что среднее значение суммарного балла по всем симптомам в группе, принимавшей комбинацию нирматрелвир + ритонавир (Mean $\pm$ SD), к 6-му дню ($p < 0,0001$) составила $1,39 \pm 1,45$ балла (на скрининге – $5,43 \pm 2,16$), в группе стандартной терапии – $2,21 \pm 1,77$ балла (на скрининге $5,80 \pm 2,46$). То есть в группе исследуемого препарата положительная динамика по всем симптомам наступала на 60% быстрее, чем в группе сравнения, причем изменения были более выражены. Таким образом, применение рассматриваемой комбинации обеспечивает улучшение общего состояния и облегчение основных симптомов заболевания.

Дополнительно был проведен анализ частоты нежелательных реакций по классификации ВОЗ, включающие НЯ с определенной, вероятной и возможной связью с препаратом нирматрелвир + ритонавир (табл. 3).

Результаты сравнительного анализа также показали, что прием исследуемого препарата способствовал более эффективному снижению температуры тела, что приводило к снижению потребности в приеме НПВП и повышению безопасности терапии в целом.

Частота пациентов группы исследуемого препарата с зарегистрированными случаями НЯ составила 7,58% (10/132). Всего у 10 пациентов группы нирматрелвир + ритонавир отмечалось 14 НЯ. Среди зарегистрированных НЯ – 92,86% (13/14) были легкой степени тяжести, 7,14% (1/14) – средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом была оценена как «возможная» – в 71,43% (10/14) случаев, как «не связано» в 14,29% (2/14) случаев, как «вероятная» в 7,14% (1/14) случаев, как «сомнительная» в 7,14% (1/14) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что в группе пациентов, получавших исследуемый препарат, «выздоровление без последствий» отмечалось в 100% (14/14) случаев.

Частота пациентов группы стандартной терапии с зарегистрированными случаями НЯ составила 6,06% (8/132). Всего у 8 пациентов группы стандартной терапии отмечалось 10 НЯ. Среди зарегистрированных НЯ 90,00% (9/10) были легкой степени тяжести, 10,00% (1/10) – средней степени тяжести.

По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь со стандартной терапией была оценена как «возможная» – в 70,00% (7/10) случаев, как «не связано» в 10,00% (1/10) случаев, как «вероятная» в 10,00% (1/10) случаев, как «сомнительная» в 10,00% (1/10) случаев.

В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию, степени тяжести, причинно-следственной связи с проводимой терапией и исходу не было выявлено статистически значимых различий между группами наблюдения. Было показано, что прием исследуемого препарата не оказывает негативного влияния на показатели ЭКГ и других жизненно-важных функций (АД, ЧСС и т.п.). В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, включая летальные случаи.

В группе нирматрелвир + ритонавир выявлены следующие нежелательные реакции, классифицированные по частоте: повышение уровня АЛТ – 3 (2,3%), повышение уровня АСТ – 3 (2,3%), дисгевзия – 3 (2,3%), диарея – 1 (0,8%), сухость во рту – 1 (0,8%). В группе стандартной терапии выявлены следующие нежелательные реакции: тошнота 2 (1,5%), повышение уровня АЛТ – 3 (2,3%), повышение уровня АСТ – 3 (2,3%), диарея 1 (0,8%), эритема – 1 (0,8%).

Проведенный анализ нежелательных реакций в группах терапии показал отсутствие статистически значимых различий между группой (нирматрелвир + ритонавир) и группой стандартной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно утверждать, что терапия фиксированной комбинацией нирматрелвира с ритонавиром характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым со стандартной терапией. Выявленные нежелательные реакции носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии или изменения схемы лечения.

Разработанная в Российской Федерации уникальная технология, позволившая объединить оба действующих вещества в одну фиксированную лекарственную форму, позволяет снизить количество применяемых таблеток в 6 раз по сравнению с американским аналогом, что обеспечивает снижение полипрагмазии и повышает приверженность и безопасность терапии в целом [27].

В результате проведенного клинического исследования «Открытое двухэтапное многоцентровое исследование по оценке основных фармакокинетических параметров, безопасности, а также эффективности в отношении COVID-19 лекарственного препарата Скайвира® у взрослой популяции» было продемонстрировано преимущество терапии фиксированной комбинацией

(нирматрелвир 300 мг + ритонавир 100 мг) над стандартной терапией у пациентов с COVID-19, а также сопоставимость фармакокинетического профиля препарата с имеющимися данными по компонентам.

Было продемонстрировано преимущество терапии препаратом Скайвира® над стандартной терапией у пациентов с COVID-19 в отношении снижения риска ухудшения степени тяжести заболевания и госпитализации, скорости элиминации вируса, динамики уменьшения степени выраженности симптомов инфекционного заболевания, улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, уменьшения рисков развития осложнений течения COVID-19 как у пациентов без, так и имеющих факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения.

Результаты исследования продемонстрировали высокий профиль эффективности и безопасности лекарственного препарата Скайвира (фиксированная комбинация: нирматрелвир 300 мг + ритонавир 100 мг) у пациентов с COVID-19. Полученные данные свидетельствуют о клинической и фармакоэкономической целесообразности проводимой терапии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «ПРОМОМЕД РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, написание и редактирование текста; Н.М. Селезнева – реализация дизайна исследования, обработка данных; Горшенина Е.И. – реализация дизайна исследования, обработка данных, Шепелева О.И. – реализация дизайна исследования, обработка данных Н.В. Кириченко – реализация дизайна исследования, обработка полученных данных; Е.Н. Симакина – реализация дизайна исследования, обработка полученных данных; К.Б. Колонтарев – разработка и реализация дизайна исследования, редактирование текста; Д.Ю. Пушкарь – разработка и реализация дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста; Д.Н. Земсков – анализ литературных источников, анализ результатов; К.Я. Заславская – разработка дизайна исследования, редактирование текста, анализ литературных источников; С.М. Носков – реализация дизайна исследования, обработка полученных данных; А.В. Таганов – обработка данных исследования, анализ результатов; П.А. Белый – разработка дизайна исследования, редактирование текста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. To K.K., Sridhar S., Chiu K.H., Hung D.L., Li X., Hung I.F., Tam A.R., Chung T.W., Chan J.F., Zhang A.J., Cheng V.C., Yuen K.Y. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2021. – Vol. 10, No. 1. – P. 507–535. DOI: 10.1080/22221751.2021.1898291
2. Tsang H.F., Chan L.W.C., Cho W.C.S., Yu A.C.S., Yim A.K.Y., Chan A.K.C., Ng L.P.W., Wong Y.K.E., Pei X.M., Li M.J.W., Wong S.C. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2021. – Vol. 19, No. 7. – P. 877–888. DOI: 10.1080/14787210.2021.1863146
3. Sreepadmanabh M., Sahu A.K., Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development // *J. Biosci.* – 2020. – Vol. 45, No. 1. – Art. No. 148. DOI: 10.1007/s12038-020-00114-6
4. Wen W., Chen C., Tang J., Wang C., Zhou M., Cheng Y., Zhou X., Wu Q., Zhang X., Feng Z., Wang M., Mao Q. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis // *Ann. Med.* – 2022. – Vol. 54, No. 1. – P. 516–523. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936. PMID: 35118917; PMCID: PMC8820829.
5. Hung YP, Lee JC, Chiu CW, Lee CC, Tsai PJ, Hsu IL, Ko WC. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19:

- The Dawn in the Dark? Antibiotics (Basel). 2022 Feb 9;11(2):220. DOI: 10.3390/antibiotics11020220
6. Anka A.U., Tahir M.I., Abubakar S.D., Alsabbagh M., Zian Z., Hamedifar H., Sabzevari A., Azizi G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management // *Scand. J. Immunol.* – 2021. – Vol. 93, No. 4. – Art. ID: e12998. DOI: 10.1111/sji.12998
 7. Vangeel L., Chiu W., De Jonghe S., Maes P., Slechten B., Raymenants J., André E., Leyssen P., Neyts J., Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern // *Antiviral. Res.* – 2022. – Vol. 198. – Art. ID: 105252. DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105252
 8. Reina J., Iglesias C. Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2 [Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination] // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2022. – Vol. 35, No. 3. – P. 236–240. DOI: 10.37201/req/002.2022
 9. Spanish Paxlovid for treatment of COVID-19 // *Med. Lett. Drugs Ther.* – 2022. – Vol. 64, No. 1642. – P. 9–10.
 10. Eng H., Dantonio A.L., Kadar E.P., Obach R.S., Di L., Lin J., Patel N.C., Boras B., Walker G.S., Novak J.J., Kimoto E., Singh R.S.P., Kalgutkar A.S. Disposition of Nirmatrelvir, an Orally Bioavailable Inhibitor of SARS-CoV-2 3C-Like Protease, across Animals and Humans // *Drug. Metab. Dispos.* – 2022. – Vol. 50, No. 5. – P. 576–590. DOI: 10.1124/dmd.121.000801
 11. Buxeraud J., Faure S., Fougere É. Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), un traitement contre la Covid-19 [Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®), a treatment for Covid-19] // *Actual Pharm.* – 2022. – Vol. 61, No. 617. – P. 10–12. DOI: 10.1016/j.actpha.2022.05.002
 12. Saravolatz L.D., Depcinski S., Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs // *Clin. Infect. Dis.* – 2022. – Art. ID: ciac180. DOI: 10.1093/cid/ciac180
 13. Wong C.K.H., Au I.C.H., Lau K.T.K., Lau E.H.Y., Cowling B.J., Leung G.M. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400, No. 10359. – P. 1213–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01586-0
 14. Drożdżał S., Rosik J., Lechowicz K., Machaj F., Szostak B., Przybyciński J., Lorzadeh S., Kotfis K., Ghavami S., Łos M.J. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment // *Drug. Resist. Updat.* – 2021. – Vol. 59. – Art. ID: 100794. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100794
 15. Rubin E.J., Baden L.R. The Potential of Intentional Drug Development // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No. 15. – P. 1463–1464. DOI: 10.1056/NEJMe2202160
 16. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., Abreu P., Bao W., Wisemandle W., Baniecki M., Hendrick V.M., Damle B., Simón-Campos A., Pypstra R., Rusnak J.M.; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No. 15. – P. 1397–1408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
 17. Vassilopoulos A., Mylonakis E. In patients with COVID-19 at risk for severe disease, nirmatrelvir + ritonavir reduced hospitalization or death // *Ann. Intern. Med.* – 2022. – Vol. 175, No. 6. – Art. ID: JC63. DOI: 10.7326/J22-0038
 18. Sacks H.S. In nonhospitalized, unvaccinated adults with COVID-19, molnupiravir reduced hospitalization or death at 29 d // *Ann. Intern. Med.* – 2022. – Vol. 175, No. 4. – Art. ID: JC40. DOI: 10.7326/J22-0017
 19. Najjar-Debbiny R., Gronich N., Weber G., Khoury J., Amar M., Stein N., Goldstein L.H., Saliba W. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2022. – Art. ID: ciac443. DOI: 10.1093/cid/ciac443
 20. Lee J.T., Yang Q., Gribenko A., Perrin B.S. Jr., Zhu Y., Cardin R., Liberator P.A., Anderson A.S., Hao L. Genetic Surveillance of SARS-CoV-2 Mpro Reveals High Sequence and Structural Conservation Prior to the Introduction of Protease Inhibitor Paxlovid // *mBio.* – 2022. – Vol. 13, No. 4. – Art. ID: e0086922. DOI: 10.1128/mbio.00869-22
 21. Greasley S.E., Noell S., Plotnikova O., Ferre R., Liu W., Bolanos B., Fennell K., Nicki J., Craig T., Zhu Y., Stewart A.E., Stepan C.M. Structural basis for the in vitro efficacy of nirmatrelvir against SARS-CoV-2 variants // *J. Biol. Chem.* – 2022. – Vol. 298, No. 6. – Art. ID: 101972. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101972
 22. Lamb Y.N. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval // *Drugs.* – 2022. – Vol. 82, No. 5. – P. 585–591. DOI: 10.1007/s40265-022-01692-5. Erratum in: *Drugs.* – 2022. – Vol. 82, No. 9. – Art. ID: 1025.
 23. Fishbane S., Hirsch J.S., Nair V. Special Considerations for Paxlovid Treatment Among Transplant Recipients With SARS-CoV-2 Infection // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2022. – Vol. 79, No. 4. – P. 480–482. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.01.001
 24. Arbel R., Wolff Sagy Y., Hoshen M., Battat E., Lavie G., Sergienko R., Friger M., Waxman J.G., Dagan N., Balicer R., Ben-Shlomo Y., Peretz A., Yaron S., Serby D., Hammerman A., Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge // *N. Engl. J. Med.* – 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2204919
 25. Marzi M., Vakil M.K., Bahmanyar M., Zarenezhad E. Paxlovid: Mechanism of Action, Synthesis, and *In Silico* Study // *Biomed. Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. ID: 7341493. DOI: 10.1155/2022/7341493
 26. Agarwal A., Rochweg B., Lamontagne F., Siemieniuk R.A., Agoritsas T., Askie L., Lytvyn L., Leo Y.S., Macdonald H., Zeng L., Amin W., Barragan F.A.J., Bausch F.J., Burhan E., Calfee C.S., Cecconi M., Chanda D., Dat V.Q., De Sutter A., Du B., Freedman S., Geduld H., Gee P., Gotte M., Harley N., Hashimi M., Hunt B., Jehan F., Kabra S.K., Kanda S., Kim Y.J., Kissoon N., Krishna S., Kuppalli K., Kwizera A., Lado Castro-Rial M., Lisboa T., Lodha R., Mahaka I., Manai H., Mino G., Nsutebu E., Preller J., Pshenichnaya N., Qadir N., Relan P., Sabzwari S., Sarin R., Shankar-Hari M., Sharland M., Shen Y., Ranganathan S.S., Souza J.P., Stegemann M., Swanstrom R., Ugarte S., Uyeki T., Venkatapuram S., Vuyiseka D., Wijewickrama A., Tran L., Zeraatkar D., Bartoszko J.J., Ge L., Brignardello-Petersen R., Owen A., Guyatt G., Diaz J., Kawano-Dourado L., Jacobs M., Vandvik P.O. A living WHO guideline on drugs

for covid-19 // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – Art. ID: m3379. DOI: 10.1136/bmj.m3379. Update in: BMJ. – 2020. – Vol. 371. – Art. ID: m4475. Update in: BMJ. – 2021. – Vol. 372. – Art. ID: n860. Update in: BMJ. – 2021. – Vol. 374. – Art. ID: n1703. Update in: BMJ. – 2021. – Vol. 374. – Art. ID: n2219. Erratum in: BMJ. – 2022. – Vol. 377. – Art. ID: o1045.

27. Чуланов В.П., Пушкарь Д.Ю., Горелов А.В.,

Балыкова Л.А., Лиознов Д.А., Дмитриев А.С., Колонтарев К.Б., Малявин А.Г., Будневский А.В., Эсауленко Е.В., Пшеничная Н.Ю., Омарова Х.Г., Таганов А.В., Петров В.А. Заключение экспертов. Новые возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 120–122. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-119-121

АВТОРЫ

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Селезнева Наталья Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-3004-2063. E-mail: nata_rm@mail.ru

Горшенина Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID 0000-0001-9342-0909, E-mail: lena.medfak@yandex.ru

Шепелева Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-8307-2787. E-mail: shepeleva-oi@rambler.ru

Кириченко Наталья Вячеславовна – врач-пульмонолог, заместитель главного врача по медицинской части, ОБУЗ «Ивановская клиническая больница имени Куваевых». г. Иваново, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4272-9540. E-mail: igb2@ivreg.ru

Симакина Елена Николаевна – врач-инфекционист, заведующая инфекционным отделением ОБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5709-8913. E-mail: e.simakina@mail.ru

Колонтарев Константин Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-уролог Городской клинической больницы им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID ID: 0000-0003-4511-5998. E-mail: kbk@mail.ru

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-уролог ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-6096-5723. E-mail: pushkardm@mail.ru

Земсков Дмитрий Николаевич – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-0181-4327. E-mail: dizem1978@gmail.com

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Носков Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Ярославский медицинский университет Минздрава России; врач-терапевт ГБУЗ ЯО «КБ №3». ORCID ID: 0000-0003-3456-9409. E-mail: Noskov03@gmail.com

Таганов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Белый Петр Александрович – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru