

COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливир (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования

Грановская М.В.¹, Заславская К.Я.², Балыкова Л.А.³, Пушкарь Д.Ю.^{4, 5}

¹ Институт системной биологии Университетского колледжа Дублина, D04 V1W8, г. Дублин, Ирландия

² Общество с ограниченной ответственностью «Промомед ДМ», 129090, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», 430005, г. Саранск, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, 127206, г. Москва, Российская Федерация

Известно, что, помимо действия на легкие, вирус SARS-CoV-2 поражает и другие органы и ткани, вызывая системные нарушения и полиорганные патологии, приводящие к развитию тяжелейшего состояния вплоть до летального исхода. Сложная патофизиология вируса и механизмы его воздействия на организм требуют разработки комплексной терапии, направленной на минимизацию процесса системного поражения, а также на защиту вовлеченных органов и тканей с целью улучшения прогноза течения заболевания. Раннее начало противовирусной терапии, направленной на ингибирование конкретного механизма жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2, необходимо для снижения вирусной нагрузки, риска развития осложнений. В обзорной статье представлена информация о безопасности и клинической эффективности фавипиравира в лечении инфекционных заболеваний, вызванных РНК-вирусами, в частности COVID-19, а также возможности применения препарата Арепливир (фавипиравир) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Финансирование. Обзор подготовлен по инициативе авторов при поддержке компании ООО «Промомед РУС». Спонсор не оказывал влияния на анализ и интерпретацию данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Набор и обработка материала – Грановская М.В., Заславская К.Я.; написание текста – Грановская М.В., Заславская К.Я.; редактирование – Балыкова Л.А., Пушкарь Д.Ю.

Для цитирования: Грановская М.В., Заславская К.Я., Балыкова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливир (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. Приложение. С. 10–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17>

Статья поступила в редакцию 26.08.2020. Принята в печать 02.09.2020.

Ключевые слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, «цитокиновый шторм», иммунный ответ, противовирусная терапия, фавипиравир, Арепливир

COVID-19 – a set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture Part 2. Areplivir (favipiravir) in the treatment of patients with coronavirus infection: background of use and first results

Granovskaya M.V.¹, Zaslavskaya K.Ya.², Balykova L.A.³, Pushkar D.Yu.^{4, 5}

¹ Institute of System Biology of University College of Dublin, D04 V1W8, Dublin, Ireland

² The limited liability company "Promomed DM", 129090, Moscow, Russian Federation

³ Ogarev Mordovia State University, 430005, Saransk, Russian Federation

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, 127206, Moscow, Russian Federation

Clinical practice shows that in addition to a life-threatening condition caused by lung damage, the SARS-CoV-2 virus provokes multiple organ damage and systemic endothelial inflammation, leading to serious, often fatal consequences. The complex pathophysiology of the virus and the mechanisms of its effect on the body require the development of complex therapy aimed at minimizing the systemic damage, as well as protecting the organs and tissues involved in order to improve the prognosis of the course of the disease. Early initiation of antiviral therapy aimed at inhibiting a specific mechanism of the SARS-CoV-2 virus is necessary to reduce the viral load and the risk of complications. The review provides information on the safety and clinical efficacy of favipiravir in the treatment of infectious diseases caused by RNA viruses, in particular COVID-19, as well as the possibility of using Areplivir (favipiravir) in patients with new coronavirus infection.

Funding. The research was carried out at the initiative of the Promomed RUS company. The sponsor had no influence on the analysis and interpretation of the results.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Contribution. Choice and processing of material – Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya.; writing text – Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya.; editing – Balykova L.A., Pushkar D.Yu.

For citation: Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Balykova L.A., Pushkar D.Yu. COVID-19 – a set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture. Part 2. Areplivir (favipiravir) in the treatment of patients with coronavirus infection: background of use and first results. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3). Supplement. 10–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17> (in Russian)

Received 26.08.2020. **Accepted** 02.09.2020.

Keywords:
COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, immunologic response, antiviral therapy, favipiravir, Areplivir

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет собой беспрецедентную медицинскую и социально-экономическую катастрофу для всего мира. Накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что названный изначально «респираторным» вирус SARS-CoV-2 поражает не только легкие, но и другие органы и ткани, вызывая системные нарушения и полиорганные патологии, приводящие к развитию тяжелейшего состояния, вплоть до летального исхода. С одной стороны, вирус поражает альвеолы, вызывая мощнейший иммунный ответ. Нарастающее воспаление и отек выражаются в виде пневмонии. Дальнейшее скопление жидкости и нарастающее давление приводят к разрушению альвеолярных пузырьков, затруднению газообмена и манифестации острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Нарастание концентрации провоспалительных интерлейкинов поддерживает полномасштабный иммунный ответ и постепенно приводит к полиорганной недостаточности. Внелегочные проявления COVID-19 включают диссеминированный тромбоз, дисфункцию миокарда, аритмию, острые коронарные синдромы, ишемическое повреждение почек, разнообразные осложнения и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повреждение печени, гипогликемию и кетоацидоз, неврологические и нейротоксические осложнения, в частности ишемические явления в мозге, проблемы со стороны зрения, кожные реакции [1, 2]. В первой части нашей статьи были подробно описаны возможные механизмы развития и проявления инфекции SARS-CoV-2, в том числе внелегочные, включающие повреждение и воспаление эпителия, дисбаланс иммунной системы, сердечно-сосудистый континуум, почечную недостаточность, ЖКТ-дистресс и нейротоксическое воздействие. Подобное действие вируса связано не только с тем, что входными воротами является АПФ-II-рецептор, широко экспрессированный в тканях, отличных от тканей респираторных органов, но и с генетическими особенностями вируса. Неструктурный белок nsr3a (ORF3a), непосредственно активирующий NLRP3 инфламмасому через NF-κB-зависимый путь [3], выводит иммунную компоненту заболевания COVID-19 на передний план как равновесно серьезную сопутствующую патологию, разворачивающуюся параллельно легочному поражению. Сложная патофизиология вируса и

механизмы его воздействия на организм требуют разработки комплексной терапии, в идеале направленной на защиту вовлеченных органов и тканей, а также на минимизацию процесса системного поражения, с целью улучшения прогноза течения заболевания. Причем уже сейчас понятно, что для улучшения прогноза заболевания необходимо как можно быстрее проводить противовирусную терапию, направленную на ингибирование конкретного механизма репликации вируса SARS-CoV-2. В мае 2020 г. ремдесивир – ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса получил условное одобрение в США для лечения пациентов, госпитализированных с тяжелыми формами COVID-19 [4]. Однако до сих не существует определенных данных о его эффективности и безопасности, а внутривенное применение ремдесивира и высокая стоимость ограничивает его массовое использование. Другим препаратом, чья эффективность в настоящее время изучается в большом количестве клинических исследований по всему миру, является фавипиравир, чье направленное действие в отношении вирусной РНК и удобный пероральный способ приема позволяют выделить его в качестве наиболее перспективного средства для борьбы с пандемией коронавирусной инфекции.

Опасные одноцепочечные РНК-вирусы – возбудители инфекций требуют разработки новых терапевтических подходов и применения новых улучшенных схем с мультифакторным действием на течение заболевания. Даже хорошо изученные вирусы гриппа, вызывающие ежегодные пандемии с осложнениями, а также коронавирусы приводят к развитию разнообразных острых респираторных синдромов и вирусных ринитов, фарингитов, ларингитов и т.п., бывают причиной гораздо более опасных состояний с летальным исходом. Одним из подходов к разработке высокоспецифичных противовирусных препаратов остается направленное таргетирование вирусспецифических функциональных молекул, таких как структурные и неструктурные белки, вирусные протеазы и отсутствующая в животных клетках РНК-зависимая РНК-полимераза. В связи с этим последняя представляет особый интерес в качестве мишени ингибиторов вирусной репликации.

Одобрены аналоги нуклеозидов, в частности фавипиравир, обладают хорошим клиническим потенциалом против вирусов,

использующих в репликации РНК-зависимую РНК-полимеразу и, следовательно, против SARS-CoV-2. Аналоги нуклеозидов – как адениновые, так и гуаниновые производные – напрямую нацелены на блокировку активности РНК-зависимой РНК-полимеразы и блокируют синтез вирусной цепи РНК для широкого спектра РНК-вирусов, включая семейство человеческих коронавирусов [5].

Фавипиравир. Описание препарата и механизм действия

Фавипиравир (6-флуоро-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксаимид) представляет собой синтетический селективный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы [6]. Изначально фавипиравир был открыт как мощный ингибитор вирусной репликации в исследованиях вируса гриппа [7]. В исследованиях *in vitro* на модели клеточных линий Мадин–Дарби (Madin Darby Canine Kidney), зараженных вирусом гриппа, действие фавипиравира ослаблялось в присутствии пуриновых нуклеозидов или пуриновых оснований, указывая на избирательное соревнование вещества с пуриновыми основаниями при синтезе новых цепей РНК в процессе репликации.

Фавипиравир проявляет активность в отношении штаммов вируса гриппа типа А, В и С, включая резистентные к другим противовирусным средствам, таким как ингибиторы нейраминидазы и М2 [8]. Так, была показана более высокая эффективность фавипиравира по сравнению с осельтамивиром [9] в отношении вируса гриппа (в том числе штамма H5N1) и других резистентных к осельтамивиру вирусов [10]. Противовирусная активность фавипиравира была продемонстрирована в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [11] и ее спектр включает такие РНК-вирусы, как множество штаммов вируса гриппа (в том числе штаммы H1N1, H5N1, H7N9), фило- и буньявирусы (включая острую лихорадку с тромбоцитопеническим синдромом [12]), аренавирусы [13], норовирусы [14], флавивирусы [15], альфавирусы [16], гантавирусы [17]).

Препарат был впервые синтезирован и одобрен в Японии в 2014 г. под названием Авиган и используется в качестве резервного средства для лечения тяжелого гриппа и тромбоцитопенического синдрома. В связи с высоким уровнем смертности, наблюдаемой при вспышке инфекций, вызванных новыми типами вирусов [53,5% для вируса гриппа А (H5N1) и 34,9% для вируса гриппа А (H7N9)] фавипиравир успешно применяли самостоятельно и в комбинации с осельтамивиром во время очередной эпидемии в Китае [18]. Во время эпидемии лихорадки Эбола экспериментальное применение фавипиравира позволило добиться значимого снижения смертности, повышения уровня выживаемости в сочетании с хорошей переносимостью, в связи с чем фавипиравир до завершения всех необходимых клинических исследований был выбран и успешно использован для постконтактной профилактики и лечения пациентов с лихорадкой Эбола в 2014 и 2016 гг. [7].

Фавипиравир представляет собой пролекарство, которое метаболизируется до рибофуранозил 5'-трифосфата (фавипиравир-РТФ) [19, 20]. Активная форма фавипиравира селективно взаимодействует с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) и действует в двух направлениях. С одной стороны, фавипиравир-РТФ может включаться в растущую цепь вирусной РНК или связываться с сохранными доменами полимеразы, что предотвращает репликацию вирусной РНК. Этот комплекс РНК–фавипиравир–РТФ (-RdRp) не восстанавливается корректирующим ферментом и утилизируется как ненужная РНК, что приводит к исчезновению вирусного генома и снижению эффективности заражения (рис. 1).

В исследованиях на вирусе гриппа было показано, что фавипиравир приводит к летальному мутагенезу вирусного генома, резко снижая определяемые в культуре клеток титры вируса (рис. 2) [21]. Знаменательно, что за все время проведения многолетних исследований данного вещества не выявлено ни одного штамма вируса, резистентного к фавипиравиру. Исходя из описанного механизма действия мутагенез, вызываемый фавипиравиром, может происходить и в других РНК-вирусах, так же как и ингибирование RdRp, что делает его мощным, эффективным и универсальным ингибитором целой группы эпидемиологически значимых вирусов различных семейств, вызывающих серьезные, часто смертельные заболевания [22–24].

Данные о безопасности фавипиравира

Фавипиравир прошел все необходимые исследования в отношении токсичности и безопасности. Была определена приближительная летальная доза фавипиравира, составляющая >2000 мг/кг при пероральном и внутривенном введении мышам; >2000 мг/кг при пероральном введении крысам и >1000 мг/кг при пероральном введении собакам и обезьянам [20]. Токсичность фавипиравира при многократном введении была изучена на крысах. Отмечено снижение фосфолипидов и общего холестерина в группах, получавших препарат в дозах ≥ 32 мг/кг в день, однако было установлено, что данные изменения не имеют токсикологической значимости, поскольку не выявлены другие связанные с ними изменения (например, снижение потребления пищи или данные, свидетельствующие о нарушениях функции печени). Для прогнозирования профиля побочных эффектов и возможности применения препарата в разных терапевтических дозах принято использовать показатель NOAEL (No-observed-adverse-effectlevel) – уровень воздействия на организм, при котором не наблюдается биологически или статистически значимого увеличения частоты либо серьезности никаких неблагоприятных воздействий тестируемого препарата. Данные исследования необходимы для подбора безопасной дозы перед началом клинических исследований, а также для определения возможной широты терапевтического действия

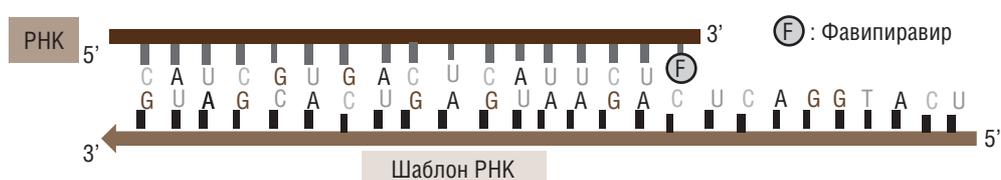


Рис. 1. Внедрение фавипиравира останавливает удлинение вирусной РНК (адаптировано по [6])

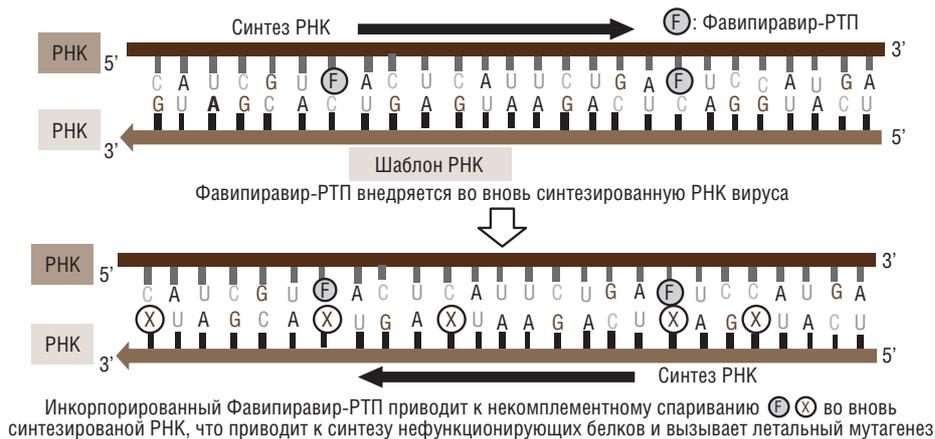


Рис. 2. Механизм индуцирования летального мутагенеза вирусной РНК при действии фавипиравира (адаптировано по [6])

для достижения необходимого фармакологического эффекта. В рамках исследования токсичности были изучены риски в отношении различных нарушений со стороны зубов, печени, ЖКТ, репродуктивных органов, почек и др. Показатель NOAEL составил 32; 10 мг; 100 мг/кг в день для крыс, собак и обезьян соответственно [20]. Это говорит о широком терапевтическом диапазоне исследуемого препарата и возможности безопасного применения высоких доз при необходимости.

Необходимо отдельно рассмотреть влияние фавипиравира на репродуктивную функцию и течение беременности. Установлено, что препарат снижает жизнеспособность и подвижность сперматозоидов, а также увеличивает степень преимплантационных потерь у самок, получавших фавипиравир в дозе ≥ 30 мг/кг в день; установлено увеличение частоты морфологических дефектов сперматозоидов у самцов, получавших фавипиравир в дозе ≥ 60 мг/кг в день. В группах животных, получавших фавипиравир в дозах ≥ 100 мг/кг в день, отмечено снижение числа фертильных самцов и беременных самок. В группах с приемом препарата в дозе ≥ 30 мг/кг в день отмечали увеличение постимплантационной смертности, связанной с увеличением числа ранних эмбриональных потерь и резорбированных эмбрионов.

На основании вышеизложенного было определено, что NOAELs составляют < 30 мг/кг в день для общей токсичности и репродуктивной функции родительских животных, а также для развития потомства [20]. В исследованиях на обезьянах также было продемонстрировано негативное влияние препарата на плод [25]. В связи с полученными данными фавипиравир противопоказан к применению беременными и кормящими женщинами. Перед применением препарата необходимо получить отрицательный тест на беременность и пользоваться надежными контрацептивными средствами весь период приема препарата. Однако стоит отметить, что подобные противопоказания характерны для многих лекарственных средств, в том числе противовирусных (более 300 противовирусных препаратов относятся к категориям C, D и X по классификации FDA). А в свете текущей пандемии новой коронавирусной инфекции стоит отметить, что широко применяемый антималярийный препарат хлорохин также оказывает доказанное действие на плод (ретино-, ото- и нейротоксичность), что ограничивает его прием у рассматриваемой категории женщин [26, 27].

Синтез РНК является неотъемлемой частью жизни человеческой клетки. В отличие от вирусов, у людей нет RdRp, однако есть

ДНК-зависимая РНК-полимераза (ДзРп), а также ДНК-зависимая ДНК-полимераза. Фавипиравир-РТФ способен ингибировать эти два человеческих фермента в разных концентрациях активного лекарственного вещества. Было показано, что фавипиравир-РТФ блокирует RdRp гриппа при концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) равной 0,341 мкмоль/л, но не оказывает никакого ингибирующего действия на ДНК-полимеразу α , β , γ в концентрациях до 1000 мкмоль/л. Фавипиравир незначительно угнетал человеческую РНК-полимеразу II, относящуюся к ДзРп, но при высоких концентрациях – IC_{50} 905 мкмоль/л [10]. В концентрациях 637 мкмоль/л *in vitro* в клетках MDCK фавипиравир не блокировал ни синтез клеточной ДНК, ни синтез клеточной РНК, что говорит о высоком потенциале эффективности и безопасности препарата [7].

В клинических исследованиях показано, что фавипиравир обладает предсказуемым и сопоставимым с другими широко применяемыми противовирусными препаратами профилем безопасности. При анализе 29 клинических исследований, включавших в общей сложности 4299 больных, было показано, что у пациентов, принимавших фавипиравир, и у пациентов, принимавших такие лекарственные средства, как осельтамивир, умифеновир, комбинация лопинавир+ритонавир (группа сравнения), частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) составила 28,2 и 28,4% соответственно, частота прекращения лечения из-за НЯ – 1,1 и 1,2%, а частота возникновения серьезных нежелательных явлений – 0,4% для обеих групп. При этом при применении фавипиравира наблюдали значительно меньшее по сравнению с другими противовирусными средствами число НЯ со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, рвота и др.): 8,7 и 11,5% соответственно [28]. В настоящее время требует изучения вопрос развития гиперурикемии и кардиотоксических эффектов препарата, в частности его влияния на продолжительность интервала QT и риск развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании Kunitaga и соавт. (2015) не обнаружили влияния фавипиравира на интервал QT/QTc у здоровых японцев ($n=56$) мужского и женского пола после однократного перорального введения фавипиравира в дозах 1200 и 2400 мг (подобно тому, как не выявлено этого эффекта в группах моксифлоксацина в дозе 400 мг и плацебо). Интервалы QT после этих обработок измеряли в слепых условиях [29]. В другом исследовании [30] сообщается

о переходящем удлинении интервала QT во время терапии фавипиравиром у одной пациентки с лихорадкой Эбола. Важно подчеркнуть, что пациентка получала очень высокие дозы фавипиравира, а именно 6 г в первый день и 2,4 г в последующие дни, что может объяснить эффект препарата на удлинение интервала QT . Вопрос кардиотоксичности фавипиравира требует дальнейшего изучения и приобретает особую актуальность в плане межлекарственных взаимодействий при применении фавипиравира пациентами, которые уже используют лекарственные средства, потенциально удлиняющие интервал QT . Учитывая особенности метаболизма (трансформацию препарата без участия цитохрома P450 в печени) и короткий курс применения фавипиравира, профиль его безопасности признается благоприятным [28].

Стоит отметить, что обнаружено лекарственное взаимодействие фавипиравира с ацетаминофеном, поэтому консервативная клиническая рекомендация для пациентов, принимающих фавипиравир, заключается в ограничении суточной дозы ацетаминофена до 3,0 г или менее, в отличие от обычно рекомендуемой верхней границы 4,0 г в день [30]. Интересные данные получены при оценке переносимости фавипиравира у пациентов с лихорадкой Эбола ($n=111$) [15]. Продолжительность лечения составила 10 дней. Доза для взрослых – 6000 мг в день 0 и 2400 мг с 2-го по 9-й день. Для детей дозу подбирали в соответствии с массой тела. В группе пациентов, имевших наряду с клиническими и биохимическими нарушениями высокую вирусную нагрузку, умерли те, у которых было неконтролируемое течение заболевания. Все остальные пациенты в данной группе (в том числе со значительно отклоняющимися от нормы биохимическими показателями в начале исследования или в процессе лечения) выжили и в дальнейшем имели биохимические параметры сыворотки крови в пределах нормальных значений. Ни одному из них не потребовалось прекращение лечения, что свидетельствует о хорошей переносимости фавипиравира. Эти данные доказывают, что фавипиравир при необходимости можно использовать курсом, который в 2 раза дольше и в суточной дозе в 2 раза выше предлагаемой для лечения гриппа.

Эффективность фавипиравира при новой коронавирусной инфекции

Учитывая доказанную широкую противовирусную активность и хорошую переносимость, фавипиравир применяли в тех случаях, когда другие противовирусные средства были неэффективны либо недостаточно эффективны, что послужило основанием для исследования эффективности фавипиравира при новой коронавирусной инфекции COVID-19. М. Wang и соавт. (2020) оценили противовирусную эффективность фавипиравира наряду с другими препаратами в отношении новой коронавирусной инфекции в условиях *in vitro* [31]. Для фавипиравира была установлена полумаксимальная эффективная подавляющая концентрация (EC_{50}) = 61,88 мкМ и доказана его противовирусная активность в отношении вируса SARS-CoV-2.

В дальнейшем активность фавипиравира в отношении новой коронавирусной инфекции была подтверждена в ряде клинических и обсервационных исследований. Эффективность фавипиравира по сравнению с умифеновиром (Арбидол®) оценивали в Китае в рамках рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования с участием 240 пациентов с диагностированной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [32]. Пациенты 1-й группы получали стандартную терапию и фавипиравир (1600 мг 2 раза в сутки в

1-й день, затем 600 мг 2 раза в день в течение 10 дней). Пациенты 2-й группы получали в дополнение к стандартной терапии умифеновир (200 мг 3 раза в день 10 дней). Были получены значимые преимущества фавипиравира в отношении количества пациентов, достигших выздоровления на 7-й день (61,2 против 51,6% для пациентов всей группы с умифеновиром и 71,43 против 55,86% среди пациентов без артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), сокращения длительности лихорадки (разница 1,7 дня, $p<0,0001$) и кашля (разница 1,75 дня, $p<0,0001$) (рис. 3).

В группе пациентов, принимавших фавипиравир, включая пациентов с СД или АГ, также наблюдали меньшую потребность в кислородной поддержке и неинвазивной механической вентиляции легких, реже регистрировали нарушения дыхания. Терапия обоими препаратами характеризовалась сопоставимым профилем безопасности. Не отмечено серьезных НЯ, а большинство НЯ проходило до момента выписки пациентов из стационара [32].

В другом открытом сравнительном исследовании с участием 80 пациентов была оценена эффективность терапии фавипиравиром (1600 мг 2 раза в 1-й день, затем 600 мг 2 раза в сутки в течение 13 дней) по сравнению с препаратом лопинавир/ритонавир [33]. В обеих группах пациенты дополнительно получали ИФН- α в виде ингаляций. Фавипиравир обеспечил более короткий период элиминации вируса по сравнению с лопинавиром/ритонавиром (4 и 11 дней соответственно, $p<0,001$) в сочетании с более выраженными улучшениями состояния легких (91,43% пациентов по сравнению с 62,22%, $p<0,01$). Результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки 56-летней пациентки с COVID-19, принимавшей фавипиравир, представленные на рис. 4, иллюстрируют высокую эффективность препарата в плане уменьшения объема инфильтративных изменений в легких.

Более выраженная положительная динамика на фоне терапии фавипиравиром была отмечена и после поправки на наличие отягощающих прогноз коморбидных состояний (возраст, АГ, СД и др.) и тяжести состояния. Терапия фавипиравиром характеризовалась лучшей переносимостью и меньшей частотой возникновения НЯ (11,43 по сравнению с 55,56%, $p<0,01$). Авторы работы сделали вывод о большей клинической эффективности фавипиравира в лечении COVID-19 в отношении прогрессирования заболевания и клиренса вируса и рекомендовали включить фавипиравир в клинический протокол лечения новой коронавирусной инфекции [33].

Помимо результатов назначения фавипиравира в клинических исследованиях, ограниченных рамками протокола, особый интерес представляет изучение применения лекарственного препарата в реальной клинической практике. В настоящее время известны данные подобных обсервационных наблюдательных программ в Таиланде и Японии. В Японии получены предварительные результаты применения фавипиравира у 2158 пациентов с новой коронавирусной инфекцией различной степени тяжести, в том числе с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД, хронической болезнью легких и др. Улучшение клинического статуса наблюдали на 7-й день лечения у 73,8; 66,6 и 40,1% пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым течением болезни соответственно. Среди наиболее частых НЯ отмечали гиперурикемию (15,52%) и изменение концентрации печеночных ферментов (7,37%) [34].

Схожие результаты были получены при анализе результатов терапии 247 пациентов с COVID-19 (63 пациента получали фавипиравир), госпитализированных в 5 лечебных учреждений в Таиланде, где препарат был одобрен к применению в феврале 2020 г.

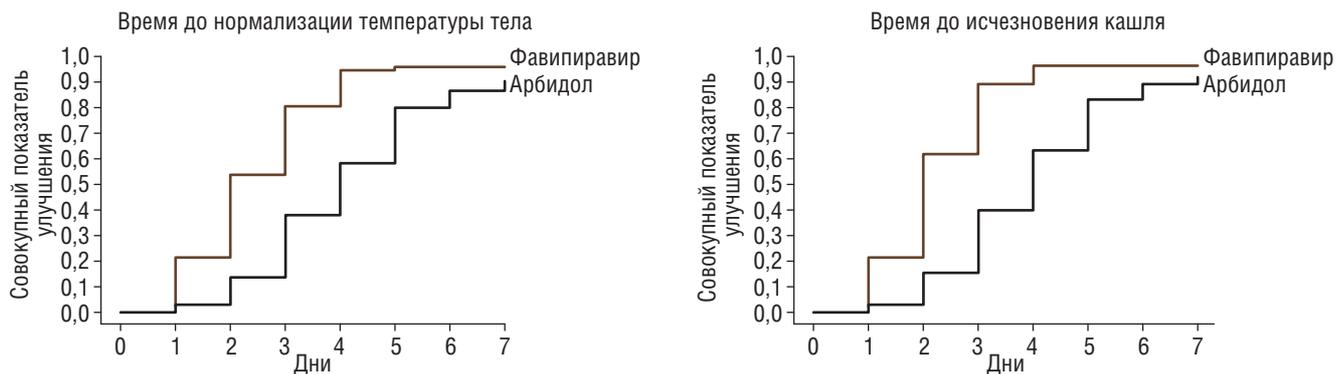


Рис. 3. Преимущество фавипиравира над умифеновиром по влиянию на скорость и частоту исчезновения симптомов COVID-19

В исследуемой группе 42,9% пациентов на старте терапии требовалась кислородная поддержка, включая применение ИВЛ. Фавипиравир назначали на фоне стандартной терапии. На 7-й день терапии среди всех пациентов, получавших фавипиравир, клинического улучшения достигли 66,7%, в том числе среди пациентов, не нуждавшихся в кислородной поддержке, – 92,5%, а среди пациентов с кислородной поддержкой – 47,2%. На 14-й день терапии этот показатель составил уже 85,7; 100; 75% соответственно. Среди пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке, клиническое улучшение зарегистрировано у 96,1% на 28-й день терапии. На фоне терапии фавипиравиром не отмечено серьезных НЯ. Авторы признают, что фавипиравир является перспективным препаратом для лечения COVID-19. Более того, в мае 2020 г. регуляторные органы Таиланда одобрили применение фавипиравира не только при тяжелом, но и при легком течении пневмонии (поражение легких по данным рентгенографии, но удовлетворительная сатурация), так как раннее начало направленной противовирусной терапии является одним из предикторов успеха лечения [35].

В Российской Федерации зарегистрирован препарат Ареплививр (фавипиравир, таблетка по 200 мг), регистрационное удостоверение ЛП № 006288-230620, производства компании ООО «Промомед РУС» [36]. Эффективность и безопасность приема препарата Ареплививр в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19, доказана в рамках многоцентрового клинического исследования, проведенного в 5 городах РФ (Москва, Саранск, Смоленск, Санкт-Петербург, Рязань) на базе лечебных учреждений, занимающихся лечением новой коронавирусной инфекции. В исследовании приняли участие 200 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно, госпитализированные с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная)» и рандомизированные в основную и контрольную группы после подписания формы информированного согласия. Пациенты основной группы принимали препарат Ареплививр по схеме: в 1-й день терапии – 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в сутки; 2–14-й дни терапии – 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч. Пациенты контрольной группы получали препараты стандартной терапии в соответствии с рекомендованными схемами лечения, представленными во Временных методических рекомендациях (ВМР) Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Полученные результаты показывают, что Ареплививр позволяет достичь улучшения клинического статуса пациентов по категориальной шкале

ВОЗ на 4 дня раньше, чем стандартная терапия ($p < 0,0001$), и обеспечить высокую скорость элиминации вируса (по данным ПЦР) у 98% пациентов. Отсутствие клинических признаков заболевания на 10-й день терапии в основной группе больных наблюдали в 4,4 раза чаще, чем в контрольной группе. В связи со значительным улучшением состояния 90% пациентов основной группы были выписаны, в то время как в контрольной группе только 67%. Положительная динамика клинического статуса сопровождалась выраженным улучшением состояния легких по данным КТ (к 10-му дню терапии у 62% пациентов была достигнута минимальная степень поражения легких, вплоть до отсутствия характерных проявлений заболевания), положительной динамикой лабораторных показателей, в частности С-реактивного белка, т.е. снижением уровня воспаления и достижением нормального уровня SpO_2 , что может свидетельствовать о восстановлении процессов газообмена. Результаты исследования подтвердили гипотезу о преимуществе применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартной схемой терапии. Терапия исследуемым препаратом характеризовалась положительным профилем безопасности: не было выявлено межгрупповых различий в отношении наличия, частоты, тяжести НЯ, причинно-следственной связи с терапией и исходом. Ни у одного пациента основной группы не наблюдали серьезных НЯ, связанных с приемом указанного препарата. Не обнаружено значимых различий в показателях АД, ЧСС в начале и конце терапии и при их анализе между группами, а также не отмечено связанных с приемом фавипиравира отклонений от нормы показателей ЭКГ, в частности удлинения интервала QTc. Также следует отметить, что в настоящем исследовании не зарегистрировано повышения уровня мочевой кислоты. Эти данные говорят о рациональности и целесообразности использования подобранной длительности и схемы приема исследуемого препарата, при которой суточная доза фавипиравира на 25% меньше, чем предложенная в клинических исследованиях других лекарственных средств, содержащих фавипиравир и зарегистрированных в Российской Федерации. При этом обозначенная схема приема согласуется с мировым опытом применения фавипиравира у больных коронавирусной инфекцией и эффективна [37].

Необходимость назначения сочетанной терапии

Учитывая, что SARS-CoV-2 является респираторным вирусом только лишь по «географии» входа в организм, но по молекуляр-

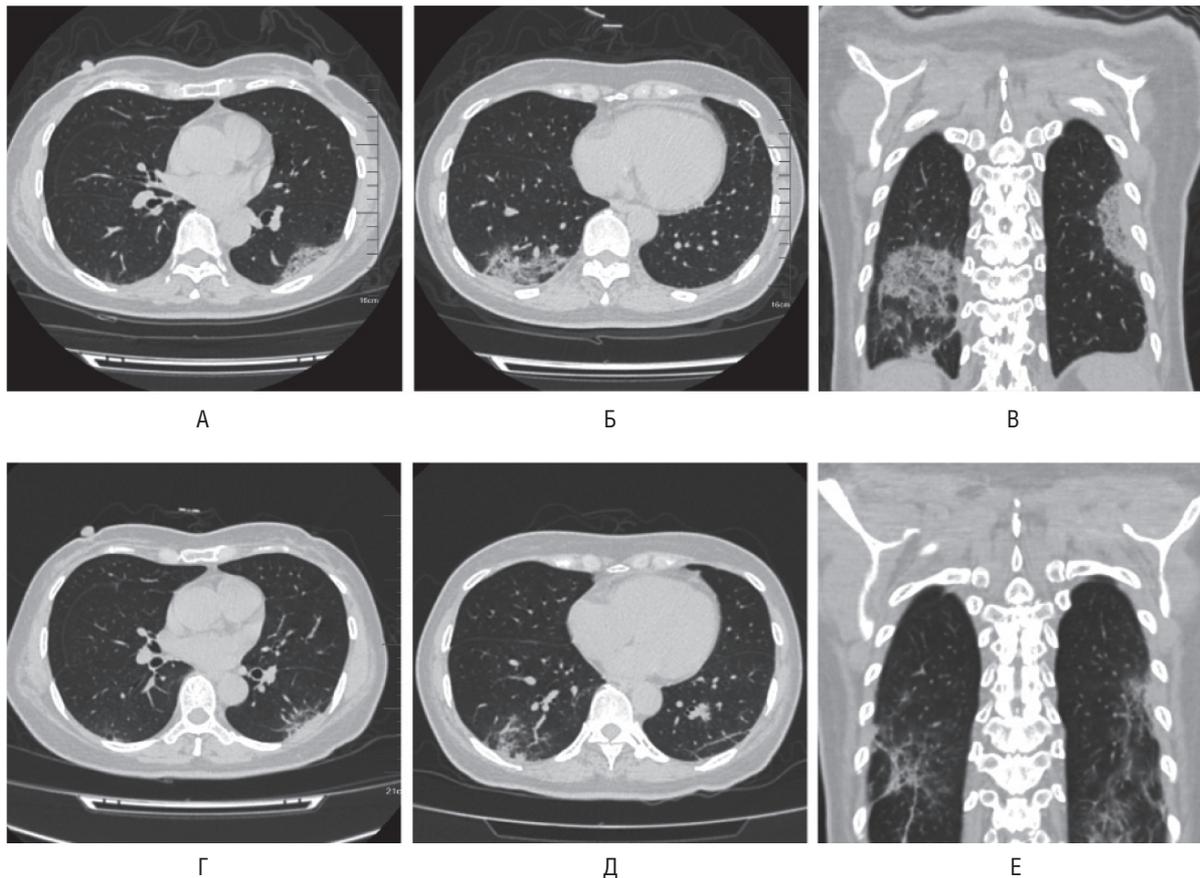


Рис. 4. Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с COVID-19 на фоне лечения фавипиравиром: А–В – КТ-изображения, полученные до лечения фавипиравиром, с присвоенной оценкой 15 баллов по шкале от 12 до 72 (чем выше балл, тем хуже оценка состояния легких); Г–Д – КТ-изображения, полученные на 12-й день после терапии фавипиравиром с присвоенной оценкой 6 баллов.

ному механизму поражения он приводит к полиорганным клиническим симптомам, вызывая тотальную разбалансировку иммунной регуляции и системное воспаление, терапия такого состояния с полиорганными поражениями невозможна без воздействия на механизмы и системы, которые вирус привел в дисбаланс. Этого можно достичь с помощью использования иммуносупрессоров и медиаторов противовоспалительной активности интерлейкинов, таких как тоцилизумаб (антагонист рецептора ИЛ-6) [38], или эпигаллокатехин-3-галлата – ингибитора синтеза ИЛ-6, значительно понижающего его выработку и активность синовиальных фибробластов, поддерживающих системный иммунный ответ [40].

В недавних клинических исследованиях в одном из госпиталей в Нью-Йорке была показана эффективность нового препарата Sarilumab – прямого ингибитора ИЛ-6 на этапе, когда макрофаги только запускают полномасштабный иммунный ответ и вирус раскрывает инфламмосомную сигнализацию в организме [41].

Для того чтобы справиться с COVID-19, крайне важно изменить клинический подход с реактивного – отвечать на уже проявленный клинический симптом – на протективный, предупреждающий – предвосхищать разворачивающуюся клиническую картину, опираясь на изученные молекулярные механизмы и показатели маркеров болезни. В этой связи необходимы доработка сочетанных схем лечения, организация мультидисциплинарного консилиума или клинического комитета с привлечением ученых для фор-

мирования более полных и объемлющих клинических рекомендаций.

Заключение

Большое число нерешенных вопросов, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью при инфекции SARS-CoV-2 людей не только пожилого, но и молодого трудоспособного возраста, позволяют говорить о том, что коронавирусная инфекция еще долго будет бросать вызов медицинскому сообществу. С другой стороны, в настоящее время уже накоплен обширный пул информации об органоспецифических поражениях и системных проявлениях COVID-19. Очевидно, что для успешного купирования патологических каскадов, запускаемых вирусом, необходима комплексная терапия, в том числе обеспечивающая органопротективное действие, а также как можно более раннее начало противовирусной терапии во избежание нарастания вирусной нагрузки, запуска инфламмосомного ответа, «цитокинового шторма» и неконтролируемого течения заболевания, а также для минимизации поражения множества органов и тканей. Новый лекарственный препарат Арепливир (фавипиравир) обладает уникальным сочетанием высокой эффективности в отношении новой коронавирусной инфекции и благоприятным профилем безопасности, а его наличие в арсенале российских клиницистов уже сейчас дает возможность эффективной борьбы с существующими высокопатогенными возбудителями вирусных заболеваний.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Грановская Марина Викторовна (Marina V. Granovskaya) – кандидат биологических наук, присоединенный профессор Института системной биологии Университетского колледжа Дублина, Дублин, Ирландия; директор по науке компании «Дженгуро», Москва, Российская Федерация
E-mail: mgranovsk@gmail.com

Заславская Кира Яковлевна (Kira Ya. Zaslavskaya) – медицинский менеджер ООО «Промомед ДМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: kiryonok@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>

Балыкова Лариса Александровна (Larisa A. Balykova) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, директор Медицинского института МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

Пушкарь Дмитрий Юрьевич (Dmitry Y. Pushkar) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: pushkardm@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou P, Yang X.L., Wang X.G., Hu B., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26 (7): 1017–32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Siu K.L., Yuen K.S., Castaño-Rodríguez C., Ye Z.W., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*. 2019; 33 (8): 8865–77. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>
- Sisay M. Available evidence and ongoing clinical trials of remdesivir: could it be a promising therapeutic option for COVID-19? *Front Pharmacol*. 2020; 11: 791. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00791>
- De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J*. 2019; 14: 3962–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/asia.201900841>
- Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020; 209: 107512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M., Sangawa H., et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49 (3): 981–6. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.981-986.2005>
- Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017; 93 (7): 449–63. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
- Takahashi K., Furuta Y., Fukuda Y., Kuno M., et al. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antivir Chem Chemother*. 2003; 235–41. DOI: <https://doi.org/10.1177/095632020301400502>
- Kiso M., Takahashi K., Sakai-Tagawa Y., Shinya K., et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (2): 882–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0909603107>
- Song R., Chen Z., Li W. Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) treated with a novel antiviral medication, favipiravir (T-705). *Infection*. 2020; 48 (2): 295–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01364-9>
- Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018; 153: 85–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K., Leyssen P., et al. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 424 (4): 777–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.034>
- Zmurko J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E., et al. The viral polymerase inhibitor 7-deaza-2'-c-methyladenosine is a potent inhibitor of in vitro Zika virus replication and delays disease progression in a robust mouse infection model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10 (5): e0004695. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004695>
- Delang L., Segura Guerrero N., Tas A., et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (10): 2770–84. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dku209>
- Safonetz D., Falzarano D., Scott D.P., Furuta Y., et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (10): 4673–80. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00886-13>
- Wang Y., Fan G., Salam A., et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis*. 2020; 221 (10): 1688–98. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz656>
- Sissoo D., Laouenan C., Folkesson E., M'Lebing A.B., et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016; 13 (3): e1001967. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001967>
- Naesens L., Guddat L.W., Keough D.T., van Kuilenburg A.B.P., et al. Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Mol Pharmacol*. 2013; 84(4): 615–29. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.113.087247>
- Avigan, Tablet 200 mg. Report on the deliberation results. 2014. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
- Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J., Marjuki H., et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol*. 2013; 87 (7): 3741–51. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02346-12>
- Vanderlinden E., Vrancken B., Van Houdt J., Rajiwanshi V.K., et al. Distinct effects of T-705 (favipiravir) and ribavirin on influenza virus replication and viral RNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (11): 6679–91. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01156-16>
- de Ávila A.I., Gallego I., Soria M.E., et al. Lethal mutagenesis of hepatitis C virus induced by favipiravir. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0164691. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164691>
- Arias A., Thorne L., Goodfellow I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. *Elife*. 2014; 3: e03679. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.03679>
- Nagata T., Lefor A.K., Hasegawa M., Ishii M. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep*. 2015; 9 (1): 79–81. DOI: <https://doi.org/10.1017/dmp.2014.151>
- Астахова А.В., Лепехин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. № 2. С. 2–22. [Astakhova A.V., Lepahin V.K. Adverse reactions and safety controls. Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor [Drug Safety and Pharmacovigilance]. 2009; (2): 2–22. (in Russian)]
- Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В. Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. № 2. С. 23–28. [Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women. Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor [Drug Safety and Pharmacovigilance]. 2009; (2): 23–8. (in Russian)]
- Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad*. 2020; 6 (2): 45–51. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)30016-9](https://doi.org/10.1016/S2055-6640(20)30016-9)
- Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T., Aso M., et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on the QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53: 866–74. DOI: <https://doi.org/10.5414/CP202388>
- Zhao Y., Harmatz J.S., Epstein C.R., et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80 (5): 1076–85. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12644>
- Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30 (3): 269–271. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>. Epub ahead of print.
- Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan - 2020/5/15-Favipiravir Observational Study Group. Available from: http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
- Rattanaumpawan P., Jirajariyavej S., Lerdlamyoong K., Palavutitotai N., et al. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: results from a multicenter observational study. Preprint. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249>
- Grls.rosminzdrav.ru
- Favipiravir Observational Study Group. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan -2020/5/15). https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
- Li S., Wu Z., Li L., Liu X. Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist protects against rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 2113–8. DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.896355>
- Ahmed S., Marotte H., Kwan K., Ruth J.H., et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IL-6 synthesis and suppresses transsignaling by enhancing soluble gp130 production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (38): 14692–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0802675105>
- <https://www.healio.com/rheumatology/rheumatoid-arthritis/news/online/%7B1957db6e-f7a2-4e5d-939e-d4b5964b2d3%7D/sarilumab-enters-clinical-trial-for-covid-19-spotlighting-key-role-for-il-6>