

©М.В. Грановская, Т.Ю. Демидова, К.Я. Заславская, Л.А. Балыкова, 2020

НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ COVID-19 В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.В. ГРАНОВСКАЯ¹, Т.Ю. ДЕМИДОВА², К.Я. ЗАСЛАВСКАЯ³, Л.А. БАЛЫКОВА⁴

¹Институт системной биологии Университетского колледжа Дублина (Ирландия)

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ООО «ПРОМОМЕД ДМ», г. Москва

⁴ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск



В предлагаемом обзоре подробно освещается патогенез новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также существующие методы и перспективы этиотропной терапии заболевания. Отдельное внимание уделено результатам клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности селективного ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравира, а также способам коррекции ожирения как одного из ведущих факторов развития осложнений у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), этиотропная терапия, фавипиравир, ожирение, сибутрамин, метформин.

Для цитирования: М.В. Грановская, Т.Ю. Демидова, К.Я. Заславская, Л.А. Балыкова. Направленная терапия COVID-19 в амбулаторно-поликлинической практике.

Терапия. 2020; 8.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.8>.

100

TARGETED THERAPY OF COVID-19 IN AMBULATORY-POLYCLINICAL PRACTICE

GRANOVSKAYA M.V.¹, DEMIDOVA T.YU.², ZASLAVSKAYA K.YA.³, BALKOVA L.A.⁴

¹Institute for Systems Biology, University College Dublin (Ireland)

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

³PROMOMED DM LLC, Moscow

⁴N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk

Current review highlights the pathogenesis of the new coronavirus infection (COVID-19), as well as the existing methods and perspectives for etiotropic therapy of the disease. Special attention is paid to the results of clinical studies devoted to the efficacy and safety of the selective inhibitor of RNA-dependent RNA polymerase favipiravir, as well as to methods of correcting obesity as one of the leading factors in the development of complications in COVID-19 patients.

Key words: new coronavirus infection (COVID-19), etiotropic therapy, favipiravir, obesity, sibutramine, metformin.

For citation: Granovskaya M.V., Demidova T.Yu., Zaslavskaya K.Ya., Balykova L.A. Targeted therapy of COVID-19 in ambulatory-polyclinical practice.

Therapy. 2020; 8.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.8>.

Новая коронавирусная инфекция, поразившая мир в 2020 г., бросила вызов всему мировому медицинскому сообществу. В России, как и в других странах, пандемия COVID-19 изменила приоритеты в работе системы здравоохранения, усилия феде-

ральных, городских, а также частных медицинских организаций сейчас направлены главным образом на противостояние распространению болезни. В кратчайшие сроки были проведены мероприятия по перераспределению соответствующих ресурсов,

оборудования, обучению, в том числе и дистанционному, врачей разных специальностей для лечения пациентов с COVID-19. Разработка эффективных мер по организации медицинской помощи населению России в условиях пандемии и предупреждению распространения COVID-19 являются важнейшими задачами, стоящими перед клиницистами, учеными и представителями фармацевтической промышленности всего мира.

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. По результатам серологического и филогенетического анализа коронавирусы разделяются на четыре рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS). В настоящее время среди населения циркулируют 4 сезонных коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести, а также два высокопатогенных коронавируса – вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [1].

Изначально SARS-CoV-2 воспринимался как «респираторный» вирус, поскольку в качестве основных «входных ворот» возбудителя рассматривался эпителий верхних дыхательных путей, а основным поражаемым органом – альвеолы, в частности альвеолоциты 2 типа, которые осуществляют синтез сурфактанта, лизоцима, интерферона, нейтрализацию оксидантов, транспорт воды и ионов и ряд других важных функций. Несмотря на то что альвеолоциты-2 занимают только 1/20 поверхности альвеол, они определяют баланс воздушности и гидратации легочной ткани. Это наиболее метаболически активные клетки, что делает их привлекательными для репродукции вирионов COVID-19 и в итоге наиболее уязвимыми в процессе инфекционного воспаления с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Однако очень быстро стало понятно, что инфекция поражает не только легкие, но и другие органы и ткани, а также запускает целый каскад патологических процессов в рамках системного воспалительного ответа с поражением других органов и систем, развитием в ряде случаев полиорганной недостаточности и летального исхода. Вероятность трансформации локального иммунного ответа на внедрение вируса в альвеолоциты в системную воспалительную реакцию с развитием «цитокинового шторма», по-видимому, опосредована целым рядом факторов (экзо- и эндогенных, в том числе

генетических) и до настоящего времени не поддается точной оценке. Диффузное альвеолярное повреждение и повреждение сосудов легких приводит у 3–4% пациентов к дальнейшему скоплению жидкости, разрушению альвеолярных пузырьков, затруднению газообмена и манифестации ОРДС. Критическая форма коронавирусной инфекции, опосредованная развитием «цитокинового шторма» с гиперактивацией системы врожденного и приобретенного иммунитета и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, клинически протекает по типу синдрома активации макрофагов. Внелегочные проявления COVID-19 включают специфическое поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сосудов (эндотелия) с развитием диссеминированного тромбоза, а также нарушения со стороны миокарда, печени, почек, клеток иммунной системы, гипогликемию и кетоацидоз, неврологические и нейротоксические осложнения, кожные реакции [2–4]. Столь широкий спектр клинических проявлений связан не только с тем, что «мишенями» вируса служат клетки, содержащие рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2), широко представленный в различных органах и тканях, но и с особенностями самого вируса. Неструктурный белок коронавируса (ORF3a), непосредственно активирующий NLRP3 инфламасому через NF- κ B-зависимый путь [5], выводит иммунный компонент заболевания, наряду с поражением легких, на передний план.

На настоящий момент патогенез коронавирусной инфекции в основном предполагает два пути попадания SARS-CoV-2 в клетку: путем соединения спайк-белка S с рецептором к ферменту АПФ-2 или трансмембранным гликопротеином CD147. Трансмембранная сериновая протеаза 2 типа (TMPRSS2) ускоряет проникновение вируса в клетку [9]. Стоит отметить, что рецептор CD147 относится к семейству иммуноглобулинов, что может быть важно для разработки или выбора средств, блокирующих проникновение вируса в организм.

Путь проникновения вируса в клетки можно представить следующим образом [6]:

- S-белок коронавируса по своей структуре имитирует АПФ-2;
- благодаря этому вирусные частицы успешно связываются с рецепторами АПФ-2 (их много на поверхности клеток легких – альвеолоцитов);
- после этого вирусные частицы впрыскивают свою РНК внутрь клетки;
- взаимодействие вируса с этими рецепторами осуществляется посредством субъединицы S2 через гептад-повторы 1 и 2 (HR1 и HR2);
- молекулы, обеспечивающие инвагинацию клеточной мембраны с комплексом вирус-рецептор, не известны.

При попадании SARS-CoV2 внутрь клетки запускается процесс репликации. Вначале синтезируются вирусные полипротеины, которые кодируют комплекс репликаза-транскриптаза. Далее посредством (при участии) фермента РНК-зависимой-РНК-полимеразы происходит синтез вирусной РНК и синтезируются структурные белки, что приводит к завершению сборки и высвобождению вирусных частиц [10–12]. Вирус собирается несколькими независимыми частями, после этого везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной и происходит выделение вируса. По неопубликованным данным, вирус также использует лизосомы клетки для активного экзоцитоза, предварительно защелачивая их, чтобы избежать деструкции РНК в кислой среде.

В отличие от других патогенных коронавирусов и РНК-вирусов, вызывающих сезонное ОРВИ и грипп, SARS-CoV-2 имеет длительный инкубационный период (до 14 дней), размножаясь на эпителиоцитах верхних дыхательных путей первоначально бессимптомно. Через несколько суток латентного периода в эпителиоцитах и альвеолоцитах развиваются нарушения метаболических процессов, постепенно приводящие к их дисфункции и гибели с развитием ОРДС [7]. При этом параллельно с уменьшением процессов репликации вируса нарастает тяжесть клинических симптомов, иммунные и тромбогенные нарушения. Обобщенная схема развития коронавирусной инфекции представлена на рисунке 1.

Таким образом, симптомы COVID-19 проявляются лишь при высоком уровне вирусной нагрузки, что определяет необходимость как можно

более раннего начала противовирусной терапии для снижения риска развития осложнений.

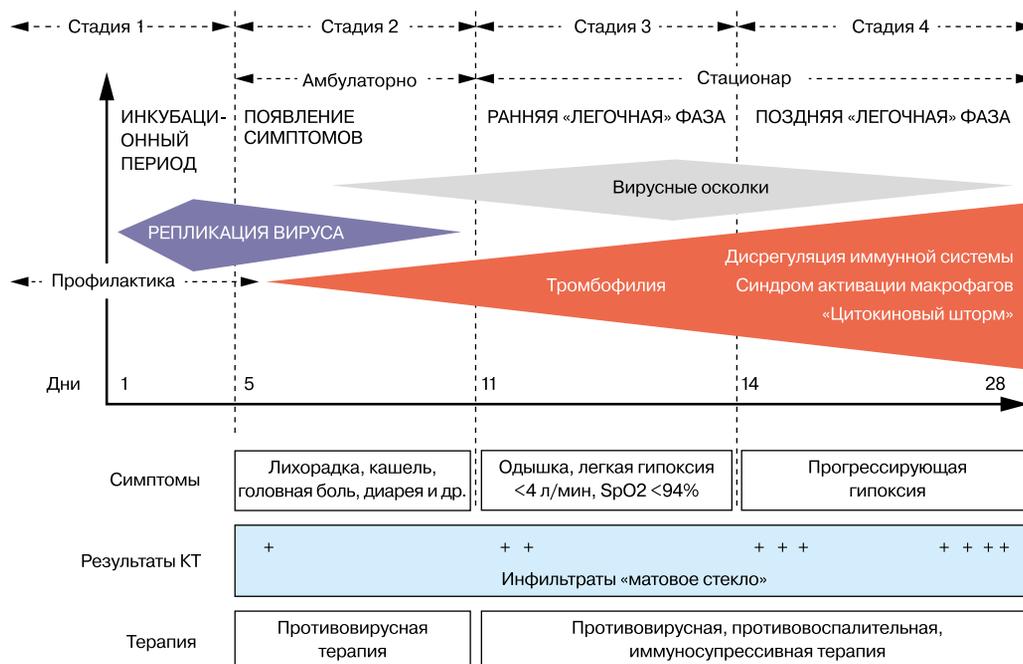
ОСОБЕННОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

В условиях отсутствия на фармрынке лекарственных препаратов, разработанных специально для лечения новой коронавирусной инфекции, единственным вариантом этиотропной терапии COVID-19 является «репозиционирование» имеющихся противовирусных средств и выбор наиболее перспективных молекул с учетом механизма их действия, структурных и молекулярных характеристик, а также особенности жизнедеятельности SARS-CoV-2 в организме. Перспективными мишенями для лекарственного воздействия, по мнению ведущих экспертов, служат неструктурные белки (например, 3-химотрипсин-подобная протеаза, папаиноподобная протеаза, РНК-зависимая РНК-полимераза), сходные с белками других новых коронавирусов (nCoV). Дополнительно рассматриваются мишени, препятствующие проникновению вирусов и молекулы, регулирующие степень иммунного ответа [13, 14] (рис. 2).

Особый интерес в качестве мишени для направленной противовирусной терапии представляет РНК-зависимая РНК-полимераза; она отсутствует в животных клетках, и ее ингибирование должно обеспечить селективный противовирусный эффект. Ремдесивир – ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (РзРп) – одобрен для лечения COVID-19 тяжелого течения и должен приме-

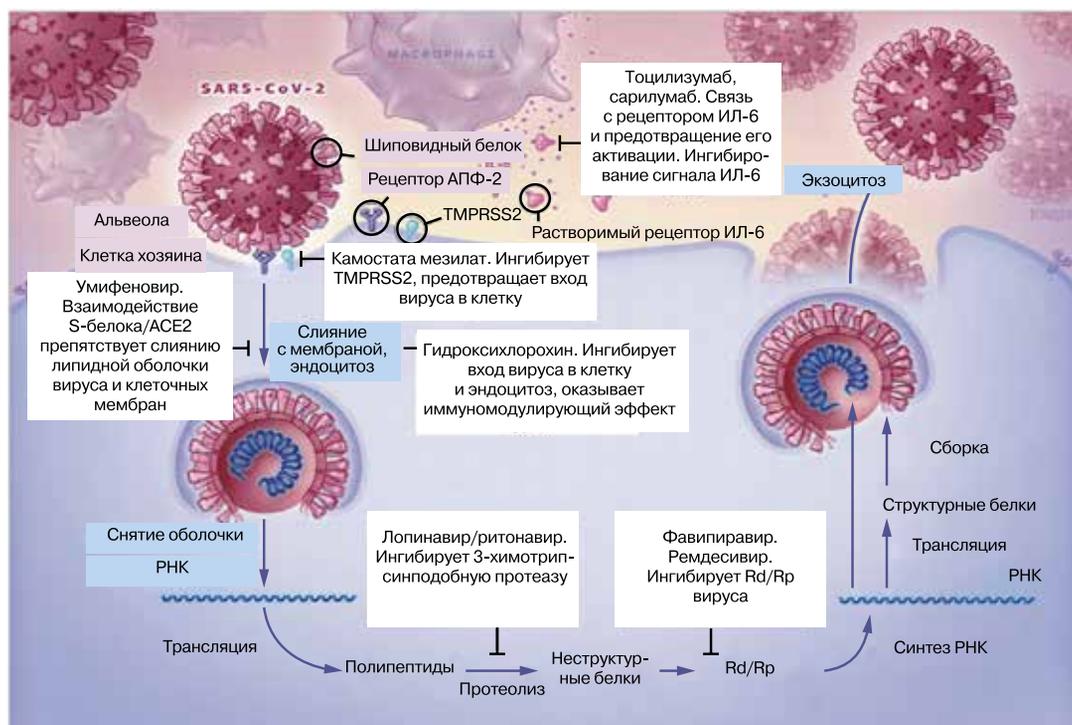
102

Рис. 1. Фазы течения COVID-19 и общий подход к лечению*



Примечание: * – адаптировано из: EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol. Eastern Virginia Medical School. October 25, 2020.

Рис. 2. Упрощенное представление жизненного цикла SARS-CoV-2, и потенциальных мишеней для лекарственной терапии*



Примечание: * – адаптировано из [15].

RdRp – РНК-зависимая-РНК-полимераза; АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 типа; ИЛ – интерлейкин.

няться у кислород-зависимых пациентов. Однако внутривенный путь введения и высокая стоимость ограничивают его массовое использование.

Другим ингибирующим вирусную РНК препаратом, чья эффективность в настоящее время интенсивно изучается по всему миру, является фавипиравир. Направленное действие в отношении вирусной РНК и удобный пероральный способ приема позволяют отнести это лекарственное средство к наиболее перспективным препаратам для борьбы с пандемией коронавирусной инфекции [2].

ФАВИПИРАВИР: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ COVID-19

Фавипиравир (6-флуоро-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид) представляет собой синтетический селективный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы [16]. Он проявляет активность в отношении штаммов вируса гриппа типа А, В и С, включая резистентные к другим противовирусным средствам, таким как ингибиторы нейраминидазы и М2 [17–20], а также в отношении других РНК вирусов, трудно поддающихся лечению [21–27]. Препарат был впервые синтезирован и одобрен в Японии в 2014 г. и используется в качестве резервного средства для лечения тяжелого гриппа и тромбоцитопенического синдрома.

В связи с высоким уровнем смертности, наблюдаемой при вспышке инфекций, вызванных новы-

ми типами вирусов (53,5% для вируса гриппа А (H5N1) и 34,9% для вируса гриппа А (H7N9)) фавипиравир успешно применяли в виде монотерапии и в комбинации с осельтамивиром во время очередной эпидемии в Китае [28]. Во время эпидемии лихорадки Эбола экспериментальное применение фавипиравира позволило добиться значимого снижения смертности и повышения выживаемости при хорошей переносимости, в связи с чем этот препарат еще до завершения всех необходимых клинических исследований был выбран и успешно использован для постконтактной профилактики и лечения пациентов с лихорадкой Эбола в 2014 и 2016 г. [17].

Фавипиравир, будучи пролекарством, метаболизируется до рибофуранозил 5'-трифосфата (фавипиравир-РТФ) [29, 30]. Активная форма фавипиравира селективно взаимодействует с РзРп 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-(-РзРп) не восстанавливается коррекционным ферментом и утилизируется как ненужная РНК, что приводит к исчезновению вирусного генома и снижению эффективности заражения. С другой стороны, в исследованиях на вирусе гриппа было показано, что фавипиравир приводит к летальному мутагенезу вирусного

генома, т.е. запускает процессы самоуничтожения вирусных частиц, резко снижая вирусные титры в культуре клеток и ускоряя элиминацию вируса [31]. Стоит отметить, что за все время проведения многолетних исследований данного вещества не выявлено ни одного вирусного штамма, резистентного к фавипираву. Исходя из выше описанного механизма действия, фавипиравир может индуцировать мутагенез, так же как и ингибирование РзРп, и в других РНК-содержащих вирусах, что делает его мощным, эффективным и универсальным ингибитором целой группы эпидемиологически значимых вирусов различных семейств, вызывающих серьезные, часто смертельные заболевания [32–34].

Для фавипиравира сначала на культурах клеток [35], а затем и в клинических исследованиях была продемонстрирована выраженная эффективность против SARS-CoV-2. Так, в Китае в рамках рандомизированного, контролируемого мультицентрового исследования с участием 240 пациентов с диагностированной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, эффективность этого препарата оценивалась в сравнении с умифеновиром [36]. Больные первой группы в дополнение к стандартной терапии получали фавипиравир (по 1600 мг 2 раза/сут в первый день, затем по 600 мг 2 раза/сут в течение 10 дней), второй группы – умифеновир (по 200 мг 3 раза/сут 10 дней). Были получены значимые преимущества фавипиравира по таким параметрам, как количество пациентов, достигших выздоровления на 7-й день (61,2 против 51,6% среди всех больных и 71,43 против 55,86% среди пациентов без артериальной гипертензии и сахарного диабета), сокращение длительности лихорадки (разница 1,7 дней, $p < 0,0001$) и кашля (разница 1,75 дня; $p < 0,0001$) (рис. 3).

В группе пациентов, принимавших фавипиравир, включая больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, также наблюдалась

меньшая потребность в кислородной поддержке и неинвазивной механической вентиляции легких, реже регистрировались нарушения дыхания. Терапия обоими препаратами характеризовалась сопоставимым профилем безопасности. Не было отмечено серьезных нежелательных явлений, а большинство из них проходили до момента выписки пациентов из стационара [36].

В другом открытом сравнительном исследовании с участием 80 пациентов эффективность терапии фавипиравиром (по 1600 мг в два раза в 1 день, затем по 600 мг 2 раза/сут в течение 13 дней) сравнивалась с лопинавиром/ритонавиром [37]. В обеих группах пациенты дополнительно получали интерферон-альфа (ИФН- α) в виде ингаляций. Фавипиравир обеспечил более короткий период элиминации вируса (4 и 11 дней соответственно; $p < 0,001$) в сочетании с более выраженными улучшениями состояния легких (91,43% пациентов против 62,22%, $p < 0,01$). Авторы приводят в публикации результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки 56-летней пациентки с COVID-19, принимавшей фавипиравир, иллюстрируя высокую эффективность препарата в плане уменьшения объема инфильтративных изменений в легких (рис. 4).

Более выраженная положительная динамика на фоне терапии фавипиравиром была отмечена и после поправки на наличие отягощающих прогноз коморбидных состояний (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.) и тяжести состояния. Терапия фавипиравиром характеризовалась лучшей переносимостью и меньшей частотой возникновения нежелательных явлений (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 это лекарственное средство в клинический протокол

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

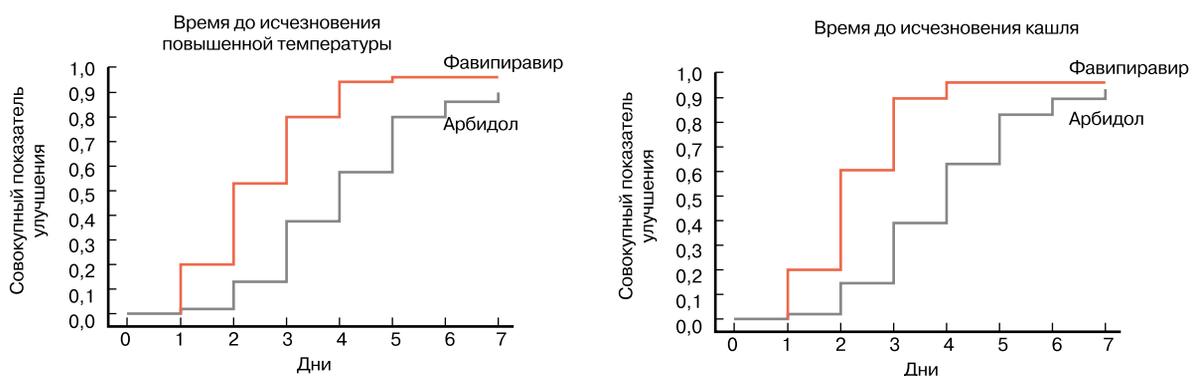
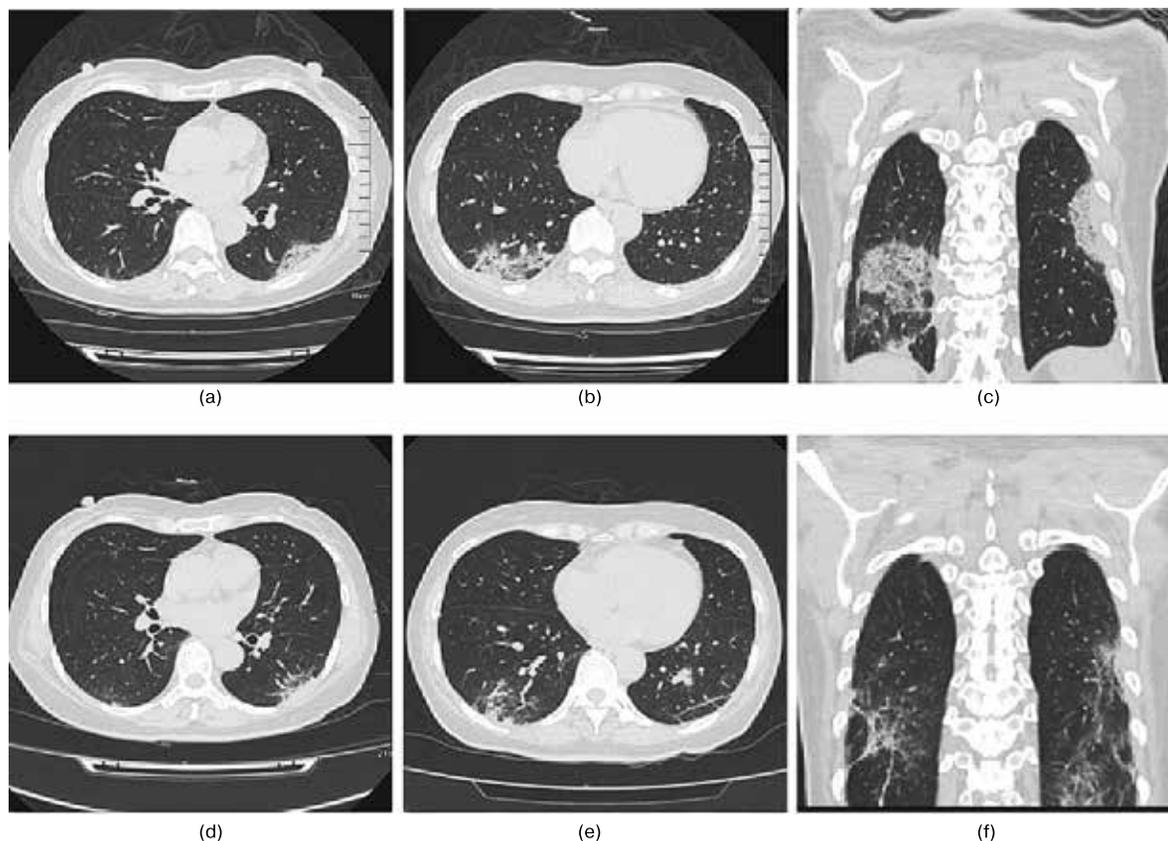


Рис. 4. Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с COVID-19 на фоне лечения фавипиравиром



Примечание: (a–c) – КТ-изображения, полученные до лечения фавипиравиром, с присвоенной оценкой в 15 баллов по шкале от 12 до 72 (чем выше балл, тем хуже оценка состояния легких); (d–f) – КТ-изображения, полученные на 12-й день после терапии фавипиравиром с присвоенной оценкой в 6 баллов.

лечения новой коронавирусной инфекции [37].

Регистрационное исследование эффективности применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 завершилось в сентябре в Японии. В нем также было показано, что применение фавипиравира у пациентов с неосложненной COVID-19 ассоциированной пневмонией, клинически значимо ускоряет время до выздоровления (ОР 1,593; 95% ДИ 1,024–2,479; $p=0,0136$) [38].

Помимо результатов оценки эффективности фавипиравира в клинических исследованиях, ограниченных рамками протокола, отдельный интерес представляет изучение его применения в реальной клинической практике. 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, сахарным диабетом, хронической болезнью легких и др. Улучшение клинического статуса наблюдалось на 7-й день лечения у 73,8; 66,6 и 40,1% пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым течением болезни соответственно. При

этом уровень летальности в течение месяца от начала терапии фавипиравиром составил 12,7 и 31,7% для среднего и тяжелого течения соответственно. В то же время у интубированных пациентов летальность, по мировым данным, обычно достигает около 80%. Таким образом, логично предположить снижение потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и уменьшение частоты летальных исходов при терапии фавипиравиром. Среди наиболее частых нежелательных явлений препарата отмечали гиперурикемию (15,52%) и изменение концентрации печеночных ферментов (7,37%) [39].

Схожие результаты были получены при анализе результатов терапии 247 пациентов с COVID-19 (из которых 63 получали фавипиравир), госпитализированных в 5 лечебных учреждений в Таиланде, где препарат был одобрен к применению в феврале 2020 г. В исследуемой группе 42,9% пациентам на старте терапии требовалась кислородная поддержка, включая использование ИВЛ. На 7-й день лечения среди всех пациентов, получавших фавипиравир на фоне стандартной терапии, кли-

нического улучшения достигли 66,7%, в том числе 92,5% пациентов, не нуждавшихся в кислородной поддержке, и 47,2% пациентов с кислородной поддержкой. На 14-й день терапии аналогичные показатели составили уже 85,7; 100 и 75% соответственно. Среди пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке, клиническое улучшение зарегистрировано у 96,1% на 28-й день терапии. На фоне терапии фавипиравиром не было отмечено серьезных нежелательных явлений. Авторы признают, что фавипиравир – перспективный препарат для лечения COVID-19. Более того, в мае 2020 г. регуляторные органы Таиланда одобрили его применение не только при тяжелом, но и легком течении пневмонии (наличие поражения легких по данным рентгенографии, но удовлетворительная сатурация), так как раннее начало направленной противовирусной терапии является одним из предикторов успешного лечения [40].

Стоит обратить внимание на вопросы безопасности применения фавипиравира. Препарат прошел все необходимые исследования и относится к 5-й (высшей) категории безопасности, согласно классификации в Глобальной гармонизированной системе (GHS) [30, 41]. Синтез РНК – неотъемлемая часть жизни человеческой клетки. В отличие от вирусов у людей нет РзРп, однако есть ДНК-зависимая РНК-полимераза (ДзРп), а также ДНК-зависимая ДНК-полимераза. Было показано, что фавипиравир-РТФ блокирует RdRp гриппа при IC50 0,341 μ моль/л, но не оказывает никакого ингибирующего действия на ДНК-полимеразу α , β , γ в концентрациях до 1000 μ моль/л. В концентрациях 637 μ моль/л *in vitro* в клетках MDCK фавипиравир не блокировал ни синтез клеточной ДНК, ни синтез клеточной РНК, что говорит о его высокой эффективности и безопасности [17].

В клинических исследованиях показано, что фавипиравир обладает предсказуемым и сопоставимым профилем безопасности с другими широко применяемыми противовирусными средствами. Так, при анализе 29 клинических исследований, включавших в общей сложности 4299 больных, было продемонстрировано, что у пациентов, принимавших фавипиравир, и пациентов, принимавших такие лекарственные средства, как осельтамивир, умифеновир, комбинация лопинавир + ритонавир (группа сравнения), частота возникновения нежелательных явлений составила 28,2 и 28,4% соответственно, частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений – 1,1 и 1,2%, а частота возникновения серьезных нежелательных явлений – 0,4% для обеих групп. При этом на фоне приема фавипиравира отмечалось значительно меньшее по сравнению с другими противовирусными средствами число нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, рвота и др.): 8,7 и 11,5% соответственно

[42]. Стоит отметить, что обнаружено лекарственное взаимодействие фавипиравира с парацетамолом, поэтому рекомендация по консервативной терапии для пациентов, принимающих фавипиравир, заключается в ограничении суточной дозы парацетамола до 3,0 г и менее (обычно максимальная доза этого простого анальгетика составляет 4,0 г/сут) [43].

При лечении лихорадки Эболы в связи с высокой вирусной нагрузкой и высоким риском летального исхода фавипиравир применялся в очень высоких дозах (6000 мг в день 1 и 2400 мг со 2 по 9 день). При этом ни одному пациенту не потребовалось прекращения лечения из-за возникновения нежелательных явлений, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [25].

Важно отметить, что в экспериментах на животных было обнаружено негативное влияние фавипиравира на жизнеспособность и подвижность сперматозоидов, а также увеличение степени преимплантационных потерь у самок, получавших фавипиравир [30]. В связи с полученными данными фавипиравир противопоказан к применению у беременных и кормящих женщин. Перед использованием препарата необходимо получить отрицательный тест на беременность и пользоваться надежными контрацептивными средствами весь период приема препарата и в течение 1 мес для женщин и 3 мес для мужчин после окончания курса терапии. 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). В свете же текущей пандемии новой коронавирусной инфекции стоит отдельно отметить, что широко применяемый антималярийный препарат хлорохин также обладает доказанным негативным действием на плод (ретино-, ото- и нейротоксичностью), что ограничивает его прием у рассматриваемой категории женщин [44, 45]. Таким образом, мировые данные показывают высокую эффективность и предсказуемый профиль безопасности терапии фавипиравиром.

В нашей стране фавипиравир рекомендован в качестве этиотропной терапии коронавирусной инфекции как в амбулаторно-поликлинической практике, так и в условиях стационара при любой степени тяжести заболевания в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 9) Минздрава России. Важно отметить, что фавипиравир сочетается со всеми препаратами патогенетической терапии, указанными в этих рекомендациях.

В Российской Федерации зарегистрировано несколько торговых наименований фавипиравира, в том числе препарат Арепливир (таблетки 200

мг) [46]. Эффективность и безопасность приема Арепливира, в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19, доказана в рамках многоцентрового клинического исследования, которое было проведено в 5 городах России (Москва, Саранск, Смоленск, Санкт-Петербург, Рязань) на базе лечебных учреждений, занимающихся лечением новой коронавирусной инфекции [47]. 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.

У 101 пациента (49,03%), включенного в исследование, были выявлены различные сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию (n=57), ишемический инсульт и инфаркт в анамнезе (n=12), сахарный диабет 2 типа (n=18), заболевания ЖКТ (n=15), бронхиальная астма и легочный саркоидоз (n=10) и др. Таким образом, в исследование, наряду с другими больными, вошли пациенты с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и ухудшения прогноза. У 32,7% пациентов основной группы и 47,1% пациентов контрольной группы наблюдались отклонения от нормы по ЭКГ. Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний и общего состояния пациентов также не выявил межгрупповых различий.

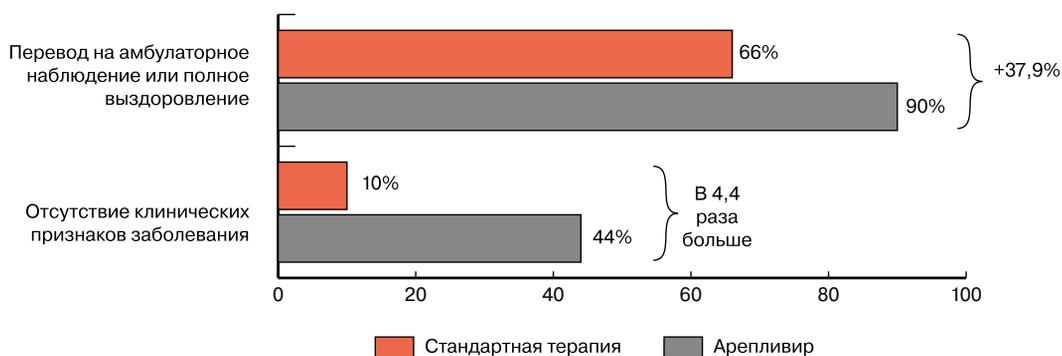
Пациенты основной группы принимали Ареплибир по схеме: в 1-й день терапии по 1600 мг (8 таб.) 2 раза/сут, во 2–14-й дни по 600 мг (3 таб.) 2 раза/сут с интервалом в 12 ч. Пациенты контрольной группы получали препараты стандартной терапии в соответствии с рекомендованными схемами лечения, представленными во Временных методических рекомендациях Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (в основном гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином и комбинация ритонавир/лопинавир).

Полученные результаты показывают, что Ареплибир 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 наблюдалось в 4,4 раза чаще, чем в контрольной группе. В связи со значительным улучшением состояния 90% пациентов основной группы были выписаны из стационара, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 66% (рис. 5).

Добавим, что, помимо улучшения состояния легких, в основной группе отмечалась нормализация уровня насыщения крови кислородом уже на 5-й день терапии ($SpO_2 > 96\%$), что позволяет считать минимально возможным ухудшение прогноза и риск развития ОРДС-синдрома. В группе стандартной терапии подобный уровень сатурации наблюдался только к 10-му дню терапии.

Динамика клинических показателей может считаться более объективным показателем эффективности этиотропной терапии, чем данные об элиминации вируса, поскольку даже при отсутствии возбудителя в ротоглотке может иметь место прогрессирование пневмонии и ухудшение общего состояния. На фоне терапии фавипиравиром снижение температуры тела ниже $37,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ у большинства пациентов наблюдалось уже на 3 день лечения ($p=0,008$), причем результаты сравнительного анализа показывают, что при межгрупповом сравнении различия являются клинически значимыми. Ускорение избавления от лихорадки и общее улучшение клинического статуса в основной группе способствуют повышению качества жизни пациента, что, безусловно, является важным и для улучшения прогноза заболевания. Также ускорение нормализации температуры тела позволяет снизить потребность в приеме жаропонижающих средств, что способствует снижению риска возникновения НЯ со стороны печени и ЖКТ, и

Рис. 5. Улучшение клинического статуса пациентов на фоне проводимой терапии препаратом Ареплибир [47]



уменьшить лекарственную нагрузку на организм в целом.

Важным достижением является положительная динамика вплоть до нормализации лабораторных показателей, в частности С-реактивного белка, т.е. снижения уровня воспаления. Стоит отметить, что большинство пациентов отмечали улучшение состояния уже после первого дня применения препарата. Это может быть связано с тем, что высокая доза препарата, принимаемая в первые сутки, обеспечивает эффективное снижение вирусной нагрузки и «отражение» массивной вирусной атаки.

Результаты исследования подтвердили гипотезу о преимуществе применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартной схемой терапии. Лечение исследуемым препаратом характеризовалось положительным профилем безопасности: не было выявлено межгрупповых различий в отношении наличия, частоты, тяжести нежелательных явлений, причинно-следственной связи с терапией и исходом. Ни у одного пациента основной группы не были выявлены серьезные нежелательные явления, связанные с приемом указанного препарата. Не было обнаружено значимых различий в показателях артериального давления, частоты сердечных сокращений 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 в настоящем исследовании не было зарегистрировано повышения уровня мочевой кислоты на фоне лечения фавипиравиром.

Таким образом, в приведенном исследовании была доказана эффективность терапии Арепливиром в отношении основных клинических точек терапии (скорость и частота элиминации вируса, улучшение лабораторных показателей, состояние легких по данным КТ, ускорение выписки из стационара и выздоровления), а также продемонстрировано, что польза от приема препарата превышает возможные риски.

НЕОБХОДИМОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

Учитывая, что SARS-CoV-2 приводит к полиорганному нарушению, вызывая тотальную разбалансировку иммунной регуляции и системное воспаление, терапия такого состояния с полиорганными поражениями невозможна без воздействия на механизмы и системы, функционирование которых было нарушено за счет деятельности вируса в организме. Этого можно достичь с помощью использования иммуносупрессоров и медиаторов противовоспалительной активности интерлейкинов, таких как тоцилизумаб (антагонист рецептора интерлейкина-6) [48].

Некоторые авторы говорят о возможности применения в составе комплексной терапии эпигаллокатехин-3-галлата – ингибитора синтеза интерлейкина-6 (ИЛ-6), значительно понижающего его выработку и активность синовиальных фибробластов, поддерживающих системный иммунный ответ [49].

В недавних клинических исследованиях в одном из госпиталей Нью-Йорка была показана эффективность нового препарата сарилумаба (sarilumab), напрямую ингибирующего ИЛ-6 на этапе, когда макрофаги только запускают полномасштабный иммунный ответ, и вирус «раскручивает» инфлам-масомную сигнализацию в организме [50]. Также в настоящее время доказано, что морфологическим маркером перехода заболевания в стадию тяжелого течения является фиброз и эндотелиолит, прогрессирующие в тромбоз, что делает необходимым применение пероральных и инъекционных антикоагулянтов в качестве патогенетической терапии при любой тяжести болезни [1, 51].

В настоящее время пациентов без определенных факторов риска не только с легким, но и среднетяжелым течением заболевания необходимо лечить в амбулаторных условиях. Рекомендованные схемы терапии представлены в *таблице*.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ: МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА БЫСТРО РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА

В рамках ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией большое внимание должно уделяться модификации факторов риска развития и осложнений тяжелого течения заболевания. К заболеваниям, увеличивающим вероятность осложнений при COVID-19 и в несколько раз повышающим угрозу смерти, относится ожирение [52, 53].

За счет секреторной активности жировой ткани и ассоциированного хронического воспаления ожирение индуцирует и потенцирует множественные метаболические нарушения, приводя к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, которые, в свою очередь, ухудшают прогноз пациентов с коронавирусной инфекцией (*рис. 6*) [54].

Французские исследования продемонстрировали, что риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и потребность в нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии повышается в несколько раз у пациентов с ожирением по сравнению с общей популяцией. При этом частота использования ИВЛ более чем в 7 раз превышает показатели для лиц с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м² по сравнению с ИМТ <25 кг/м² [56, 57].

Эти данные коррелируют с результатами других исследований. Так, анализ данных пациентов в возрасте до 60 лет в Нью-Йорке показал, что у

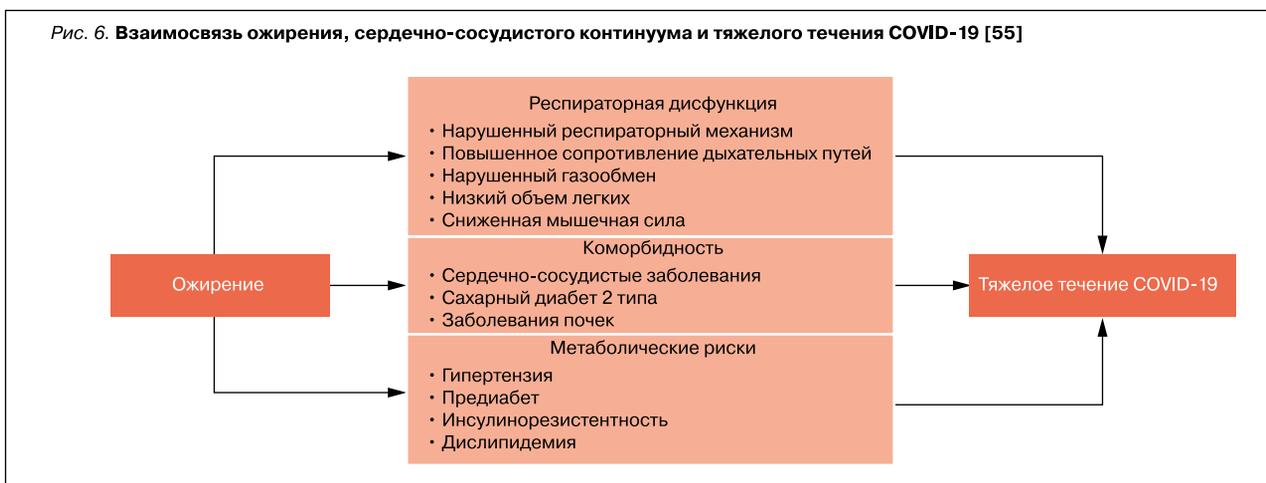
Таблица. Рекомендованные схемы лечения COVID-19 в амбулаторных условиях

Тяжесть течения	Легкое	Среднетяжелое (без пневмонии)	Среднетяжелое (с пневмонией)
Симптомы, клиническая картина	<ul style="list-style-type: none"> • Т <38 °С. • Кашель. • Слабость. • Боли в горле 	<ul style="list-style-type: none"> • Т >38 °С. • ЧДД >22/мин. • SpO₂ <95%. • СРБ >10мг/л. • КТ 0. • Одышка при физической нагрузке 	<ul style="list-style-type: none"> • Т >38 °С. • ЧДД >22/мин. • SpO₂ <95%. • СРБ >10мг/л. • КТ 1–2. • Одышка при физической нагрузке
Этиотропная противовирусная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Фавипиравир (Арепливир). • Другие противовирусные препараты (умифеновир + интерферон-α, гидроксихлорохин + интерферон-α) 		
Патогенетическая терапия	Антикоагулянтный препарат (<i>per os</i> ривароксабан или аликсабан) ¹	Антикоагулянтный препарат (<i>per os</i> ривароксабан ^{1,2} или аликсабан ^{1,2})	Антикоагулянтный препарат (<i>per os</i> ривароксабан ^{1,2} или аликсабан ^{1,2}), ГК (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон) ³
Антибактериальная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Антибактериальная терапия назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции: лейкоцитоз ≥10 тыс./мкл, палочкоядерный сдвиг ≥6%, гнойная мокрота, повышение прокальцитонина ≥0,5 нг/мл. Длительность 5–10 дней. • Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики. • Амоксициллин + клавулановая кислота/амоксициллин/азитромицин/левофлоксацин/моксифлоксацин/кларитромицин 		

Примечание: 1 – при нарушении гемостаза или риске венозных тромбозов/эмболических осложнений + низком риске кровотечений + отсутствии антикоагулянтного лечения по другим показаниям; 2 – при тромботических осложнениях можно использовать лечебные дозы НМГ/НФГ; 3 – по показаниям (объем поражения на КТ >50% (КТ 3–4) + 2 и более признаков: снижение SpO₂ <93%; СРБ >40 мг/л; лихорадка >38°С в течение 5 дней).

ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – сатурация крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, ГК – глюкокортикоиды.

Рис. 6. Взаимосвязь ожирения, сердечно-сосудистого континуума и тяжелого течения COVID-19 [55]



лиц с ИМТ 30–34,9 и более 35 кг/м² в 1,8 и 3,6 раз соответственно выше шансы попасть в отделение интенсивной терапии при COVID-19 в сравнении с пациентами с ИМТ <30 кг/м² [58].

Обсуждаемая в научных кругах прямая связь между тяжелым течением COVID-19 и протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и большой частотой венозной тромбоземболии также заставляет обратить внимание на ожирение и ассоциированное с этим состоянием повышение рисков тромбозов [59].

Ожирение и метаболический синдром общепризнано выступают источником хронического воспаления, поскольку сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением уровня белков острой фазы. У пациентов с ожирением может наблюдаться интенсивное выделение вируса, что приводит к риску заражения других людей, в особенности когда несколько членов семьи имеют избыточный вес. Наблюдения указывают на потенциально неблагоприятную взаимосвязь между вирусом и иммунным ответом

организма при ожирении. Иммунологическая дисрегуляция усиливается при эндокринных и метаболических нарушениях (нарушении чувствительности к инсулину, метаболизма липидов и жирных кислот) [60].

Одним из патогенетических механизмов ожирения является инсулинорезистентность, что впоследствии может приводить к нарушению функции бета-клеток, развитию нарушений углеводного обмена, в том числе к сахарному диабету, который напрямую связан с более тяжелым течением коронавирусной инфекции [61, 62]. COVID-19 способен разрушать бета-клетки поджелудочной железы, проникая в них посредством взаимодействия с АПФ-2.

Наконец, COVID-19 часто сопровождается гипокалиемией, что связано с подавлением легочной АПФ-2, снижением деградации ангиотензина II и затем повышением секреции альдостерона. Гипокалиемия может ухудшать контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа [63].

Понимание взаимоотношения влияния ожирения и COVID-19 определяет необходимость превентивных мер, направленных на уменьшение рисков не только неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции, но и развития и прогрессирования хронических заболеваний и снижения общего иммунного ответа организма, а следовательно, актуализирует необходимость разработки комплексных программ, направленных на лечение ожирения и модификацию образа жизни.

Подход к лечению ожирения должен быть комплексным и включать изменение характера питания, сокращение размеров порций, калорийности еды и напитков, отказ от приема пищи непосредственно перед сном, избегание эпизодов компульсивного переедания [64].

Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ >30 кг/м² или больным с ИМТ >27 кг/м² и сопутствующими заболеваниями. На современном фармрынке России для лечения ожирения одобрены орлистат, лираглутид 3 мг и сибутрамин (в том числе в форме фиксированной комбинации с метформинном) [65].

С учетом необходимости комплексного воздействия, которое направлено на компенсацию метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, необходимо дополнительное патогенетическое воздействие с целью снижения инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, липо- и глюкозотоксичности. С патогенетической точки зрения препаратом первого выбора для лечения подобных состояний является метформин. Основные свойства этого препарата включают его способность влиять на инсулинорезистентность, глюконеогенез, уменьшать повышенную продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике. В результате

терапии метформинном улучшается чувствительность рецепторов к инсулину, уменьшается гиперинсулинемия, понижается аппетит, что также способствует снижению массы тела.

С учетом вышесказанного в качестве перспективного препарата для лечения ожирения и соответственно модификации одного из основных факторов риска развития осложненного течения новой коронавирусной инфекции можно рассматривать фиксированную комбинацию сибутрамина и метформина. В России зарегистрирован комбинированный препарат Редуксин® Форте, содержащий сибутрамин (10 и 15 мг) и метформин (850 мг) в одной таблетке. Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата нейромедиаторов серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофамина (16%), вследствие чего на фоне его приема возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е. усиливает и пролонгирует чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза [66]. Стоит отметить, что снижение веса происходит в большей степени за счет уменьшения количества висцерального жира; это особенно важно в аспекте превентивного воздействия на развитие метаболических нарушений [67].

В исследовании А.С. Аметова с соавт. (2020) была подтверждена клиническая обоснованность совместного применения сибутрамина и метформина для повышения эффективности снижения веса и обеспечения стойкого метаболического контроля [68]. Клинически значимого снижения веса на ≥5% за 6 мес терапии достигли 94% пациентов, при этом 91% пациентов удалось снизить вес на ≥10%. Уменьшение массы тела сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также снижением уровня свободных жирных кислот, что говорит о снижении выраженности липотоксичности и оксидативного стресса. Более того, у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови и уровня гликированного гемоглобина на 12,9; 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормальных значений параметров гликемии наблюдалось у 93,2% пациентов.

На фоне лечения препаратом Редуксин® Форте по данным показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД) достоверно увеличилось число *dippers* до 86,3%. В целом по популяции наблюдения отмечалось некоторое снижение систолического и диастолического АД и отсутствовали значимые изменения показате-

АРЕПЛИВИР[®] (ФАВИПИРАВИР)

Уже в **1-й день** приема:

- Блокирует размножение вируса в организме¹
- Запускает процессы самоуничтожения вирусных частиц¹

Эффективность терапии АРЕПЛИВИРОм²:

**УСКОРЕННАЯ
ЭЛИМИНАЦИЯ ВИРУСА**
(по данным ПЦР)
у 98% пациентов

**ПЕРЕВОД НА АМБУЛАТОРНОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ ИЛИ ПОЛНОЕ
ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ**
у 90% пациентов



**УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ КТ
У АБСОЛЮТНОГО БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ**

АРЕПЛИВИР обладает благоприятным профилем безопасности²

Краткая инструкция по применению АРЕПЛИВИР[®]. Международное непатентованное или группировочное название: Фавипиравир. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: фавипиравир 200 мг. **Показания к применению:** Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). **Способ применения и дозы:** Внутрь, за 30 мин до еды. Для пациентов с массой тела <75 кг по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день; для пациентов с массой тела >75 кг по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 900 мг (4 таблетки) 2 раза в день. Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса, если наступит ранее (два последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часа). **Фармакодинамика:** Фавипиравир ингибирует вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). EC50 в клетках Vero E6 составляет 61,88 нмоль, что соответствует 9,72 мкг/мл. **Механизм действия:** Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозинтрифосфата фавипиравира (РТФ фавипиравира) и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, участвующую в репликации вируса. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к фавипиравиру или любому компоненту препарата АРЕПЛИВИР. Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин). Беременность или планирование беременности. Период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Побочные действия: галерурихемия, галеритриглицеридемия, диарея, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), нейтропения, лейкопения. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Препарат АРЕПЛИВИР противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата АРЕПЛИВИР женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема препарата. Необходимо использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема препарата и после его окончания: в течение 1 месяца женщинам и в течение 3 месяцев мужчинам. При назначении препарата АРЕПЛИВИР кормящим женщинам необходимо прекратить грудное вскармливание во время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания, так как основной метаболит фавипиравира попадает в грудное молоко. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке. Срок годности: 2 года. Регистрационный номер: ЛП-006288 - от 17.09.2020. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** АО «БиоХимик», Россия, г. Саранск, ул. Вавилова, 15А. Тел.: (8342) 38-03-68.

¹Для получения более подробной информации следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата.

² Kityavskii Shskii et al. Pharmacology & Therapeutics 209 (2020) 107512. <https://doi.org/10.1016/j.phther.2020.107512>

³ Клинико-эпидемиологический отчет о результатах клинического исследования «Стратегия ранней противовирусной терапии: сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19», август 2020

ПРЕПАРАТ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19



Своевременное начало направленной противовирусной терапии АРЕПЛИВИРОм у широкого круга пациентов с COVID-19 клинически и фармакоэкономически целесообразно для глобальной защиты населения в условиях пандемии.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения



ООО «ПРОМОМЕД ДИМ» 129090, Россия, Москва, Проспект Мира, д. 13, стр. 1
Тел.: +7 (495) 640 25 28
e-mail: reception@promomed.ru
www.promo-med.ru

Информационный материал № AP-02-10/2020

лей частоты сердечных сокращений. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения.

Таким образом, с одной стороны, разнонаправленное действие метформина и сибутрамина и их взаимодополняющие плейотропные эффекты обеспечивают потенцирование действия компонентов и достижение конечных точек терапии ожирения — устойчивого метаболического контроля, снижения рисков развития осложнений, повышения качества жизни. С другой стороны, снижение массы тела способствует восстановлению нормального иммунного ответа организма и снижению рисков развития осложнений COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью людей не только пожилого, но и молодого трудоспособного возраста. В связи с этим разработка эффективных схем лечения, направленных на ингибирование вируса, подавление вторичных эффектов «цитокинового шторма» и/или модуляцию иммунной системы организма, а также блокаду некоторых специфических звеньев патогенеза COVID-19 (например, гиперкоагуляции), является приоритетным направлением в клинических подходах к лечению этой комплексной патологии. Уже доказано, что основным подходом к терапии COVID-19 долж-

но быть упреждающее назначение этиотропного лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний. В условиях отсутствия лекарств, разработанных для лечения именно SARS-CoV-2, выбираемые препараты должны отвечать следующим требованиям: широкий спектр противовирусной активности, низкий потенциал развития резистентности, направленное действие в отношении влияния на механизмы жизнедеятельности вируса в организме, возможность успешного применения вне зависимости от времени начала терапии. Новый лекарственный препарат Арепливир (фавипиравир) обладает уникальным сочетанием высокой эффективности против новой коронавирусной инфекции и благоприятным профилем безопасности, а его наличие в арсенале российских клиницистов уже сейчас дает возможность проведения эффективной борьбы с существующими высокопатогенными вирусными возбудителями.

Интегрирование в клиническую практику препаратов, удовлетворяющих принципам трансляционной медицины, призвано помочь лечащему врачу повысить продолжительность и качество жизни пациентов и снизить социально-экономическое бремя глобальных инфекционных и неинфекционных эпидемий. А изменение образа жизни не только за счет повышения уровня гигиены и соблюдения карантинных мероприятий, но и посредством коррекции модифицируемых факторов риска развития и осложненного течения инфекции, таких как ожирение, может стать решающим шагом в борьбе с COVID-19.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 от 26.10.2020. [Temporary guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 dated 26.10.2020 (In Russ.)].
2. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балькова 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; 3 (приложение): 10–17. [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: prerequisites for prescription and first results of use. Infetsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2020; 3 (Suppl.): 10–17 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17>.
3. Zhou P., Yung X.-L., Wang X.-G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270–73. doi: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7).
4. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(7): 1017–32. doi: [10.1038/s41591-020-0968-3](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3).
5. Siu K.-L., Yuen K.-T., Castano-Rodriguez C. 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: [10.1096/fj.201802418R](https://doi.org/10.1096/fj.201802418R).
6. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020; 94(7): e00127–20. doi: [10.1128/JVI.00127-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20).
7. Грановская М.В., Заславская К.Я. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 1. Особенности полиорганного нарушения. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 3 (приложение): 3–9. [Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya. COVID-19: a set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture. Part 1. Features of multiple organ disorders. Infetsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2020; 3 (Suppl.): 3–9 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-3-9>.

8. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol. Eastern Virginia Medical School, October 29, 2020 URL: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf (date of access – 01.11.2020).
9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 418–23. doi:10.1002/jmv.25681.
11. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015; 1282: 1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
12. Fung T.S., Liu D.X. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Front Microbiol*. 2014; 5: 296. doi:10.3389/fmicb.2014.00296.
13. Savarino A., Boelaert J.R., Cassone A. et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003; 3(11): 722–27. doi: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
14. Al-Bari M.A.A. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect*. 2017; 5(1): e00293. doi: 10.1002/prp2.293.
15. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 323(18): 1824–36. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
16. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020; 209: 107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
17. Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M. et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(3): 981–86. doi: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005.
18. 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: 10.2183/pjab.93.027.
19. Takahashi K., Furuta Y., Fukuda Y. et al. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antiviral Chem Chemother*. 2003; 14(5): 235–41. doi: 10.1177/095632020301400502.
20. Kiso M., Takahashi K., Sakai-Tagawa Y. et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(2): 882–87. doi: 10.1073/pnas.0909603107.
21. 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): 295–98. doi: 10.1007/s15010-019-01364-9.
22. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018; 153: 85–94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
23. Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K. et al. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 424(4): 777–80. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.034.
24. Zmurko J., Marques R.E., Schols D. 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: 10.1371/journal.pntd.0004695.
25. 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: 10.1093/jac/dku209.
26. Safronetz D., Falzarano D., Scott D.P. et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(10): 4673–80. doi: 10.1128/AAC.00886-13.
27. 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: 10.1093/infdis/jiz656.
28. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E. 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: 10.1371/journal.pmed.1001967.
29. Naesens L., Guddat L.W., Keough D.T. 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: 10.1124/mol.113.087247.
30. Avigan, tablet 200 mg. Report on the deliberation results. 2014. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf> (date of access – 01.11.2020).
31. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J. et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol*. 2013; 87(7): 3741–51. doi: 10.1128/JVI.02346-12.
32. Vandertinden E., Vrancken B., Van Houdt J. 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: 10.1128/AAC.01156-16.
33. de Avila 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: 10.1371/journal.pone.0164691.
34. Arias A., Thorne L., Goodfellow I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. *Elife*. 2014; 3: e03679. doi: 10.7554/eLife.03679.
35. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30(3): 269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
36. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
37. Cai Q., Yang M., Liu D. et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study Engineering (Beijing). 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
38. URL: <https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451> (date of access – 01.11.2020).
39. Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan [2020/5/15]. Favipiravir Observational Study Group. URL: http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf (date of access – 01.11.2020).

40. Rattanaumpawan P., Jirajariyavej S., Lerdlamyong K. et al. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a multicenter observational study. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.06.24.20133249.
41. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Седьмое издание, пересмотренное. ООН. Нью-Йорк и Женева. 2017. Доступ: http://www.unecce.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/Russian/ST-SG-AC10-30-Rev7r.pdf [дата обращения – 01.11.2020]. [Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals. Seventh edition, revised. UN. New York and Geneva. 2017. URL: http://www.unecce.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/Russian/ST-SG-AC10-30-Rev7r.pdf [date of access – 01.11.2020] (In Russ.).]
42. 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: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9.
43. 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: 10.1111/bcp.12644.
44. Astahova A.V., Lepahin V.K. Adverse reactions and safety controls. *Drug safety and pharmacovigilance.* 2009; 2: 2–22.
45. Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women, *Drug safety and pharmacovigilance,* 2009; 2: 23–28.
46. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> [date of access – 01.11.2020].
47. Балькова Л.А. с соавт. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии. Результаты клинического применения фавипиравира. *Инфекционные болезни.* 2020; 3: 30–40. [Balykova L.A. et al. Features of coronavirus infection COVID-19 and the possibility of early initiation of etiotropic therapy. Results of clinical use of favipiravir. *Infektsionnye bolezni.* 2020; 3: 30–40 (In Russ.).] doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-30-40.
48. Li S., Wu Z., Li L., Liu X. Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist protects against rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 2113–18. doi: 10.12659/msm.896355.
49. Salahuddin A., Marotte H., Kwan K. et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IL-6 synthesis and suppresses transsignaling by enhancing soluble gp130 production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(38): 14692–97. doi: 10.1073/pnas.0802675105.
50. URL: <https://www.healio.com/rheumatology/rheumatoid-arthritis/news/online/%7B1957db6e-f7a2-4e5d-939e-d4b5964b2dd3%7D/sarilumab-enters-clinical-trial-for-covid-19-spotlighting-key-role-for-il-6> [date of access – 01.11.2020].
51. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(7): 681–86. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
52. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 [COVID-19] outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
53. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
54. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016; 118(11): 1752–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
55. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 3: 25–32. [Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskevich E.Yu. Obesity and COVID-19: a fatal link. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2020; 3: 25–32 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-35-25-32>.
56. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(7): 1195–99. doi: 10.1002/oby.22831.
57. Caussy C., Pattou F., Wallet F. et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(7): 562–64. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30160-1.
58. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. medRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.20057794.
59. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013; 122(20): 3415–22. doi: 10.1182/blood-2013-05-427708.
60. Sindhu S., Thomas R., Shihab P. et al. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494.
61. Pal R., Bhadada S.K. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4): 513–17. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049.
62. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 846–48. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
63. Maier H.E., Lopez R., Sanchez N. et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis.* 2018; 218(9): 1378–82. doi: 10.1093/infdis/jiy370.
64. Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F. et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 229. doi: 10.1186/s12967-020-02399-5.
65. Yumuk V., Tsigos C., Fried M. et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015; 8(6): 402–24. doi: 10.1159/000442721.
66. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. с соавт. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 1: 9–15. [Dedov I.I., Troshina E.A., Mazurina N.V. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Ozhirenje i metabolizm.* 2016; 1: 9–15 (In Russ.).] doi: 10.14341/omet201619-15.
67. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. *Ожирение и метаболизм.* 2015; 3: 18–24. [Romantsova T.I. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *Ozhirenje i metabolizm.* 2015; 3: 18–24 (In Russ.).] doi: 10.14341/omet2015318-24.

68. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2020; 1: 17–26. [Ametov A.S., Pyanykh O.P., Nevolnikova A.O. Modern opportunities of metabolic health management in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders. Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye. 2020; 1: 17–26 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26.

Поступила/Received: 20.10.2020

Принята в печать/Accepted: 09.11.2020



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Марина Викторовна Грановская, к.б.н., присоединенный профессор Института системной биологии Университетского колледжа Дублина (Ирландия), директор по науке компании «Дженгуро» (Москва). Тел.: 8 (965) 121-36-45. E-mail: mgranovsk@gmail.com

Татьяна Юльевна Демидова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГА-ОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4, к. 1. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Кира Яковлевна Заславская, медицинский менеджер ООО «ПРОМОМЕД ДМ». Адрес: 129090, г. Москва, Проспект Мира, д. 13, стр. 1, оф. 107/2. Тел.: 8 (495) 640-25-18. E-mail: kiryonok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7348-9412

Лариса Александровна Балыкова, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского института Национального исследовательского ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. Тел.: 8 (8342) 35-30-02, факс: 8 (8342) 32-19-83. E-mail: larisabalykova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2290-0013

ABOUT THE AUTHORS:

Marina V. Granovskaya, PhD, associate professor of the Institute of Systems Biology, University College Dublin (Ireland), director of science at Djenguro company (Moscow). Tel: +7 (965) 121-36-45. E-mail: mgranovsk@gmail.com

Tatyana Yu. Demidova, MD, professor, head of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 109263, Moscow, 4/1 Shkuleva Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Kira Y. Zaslavskaya, medical manager of PROMOMED DM LLC. Address: 129090, Moscow, 13/1 Mira Prospect, office 107/2. Tel.: +7 (495) 640-25-18. E-mail: kiryonok@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7348-9412

Larisa A. Balykova, MD, professor, corresponding member of RAS, head of the Department of pediatrics, director of the Medical Institute of the National Research N.P. Ogarev Mordovia State University. Address: 430005, Saransk, 68 Bolshevistskaya Str. Tel.: +7 (8342) 35-30-02, fax: +7 (8342) 32-19-83. E-mail: larisabalykova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2290-0013