

# РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ: ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ РНК-ВИРУСАМИ

26 апреля 2021 г. в Москве под эгидой Консорциума академического содружества по изучению коронавируса и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) состоялся экспертный совет, посвященный современным аспектам этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции и других заболеваний, вызванных РНК-вирусами.

Целью мероприятия стало определение места этиотропной терапии в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести течения и сроков обращения к врачу и фармакологической обоснованности применения фавипиравира в лечении больных COVID-19, гриппом и другими заболеваниями, вызванными РНК-вирусами.

На экспертном совете присутствовали 18 человек (9 очно, 9 онлайн): 7 членов РАН, 10 профессоров, 1 кандидат медицинских наук (см. Приложение). По результатам прослушанных в ходе совещания научных докладов и проведенной дискуссии эксперты пришли к консенсусу, включившему 7 ключевых положений.

1. В настоящее время COVID-19 продолжает представлять серьезную угрозу для здоровья и жизни людей. Сохраняется высокая заболеваемость новой коронавирусной инфекцией, при этом темпы вакцинации остаются недостаточными в большинстве стран, не оценены ее отдаленные последствия, остается нерешенным ряд вопросов, связанных с воздействием SARS-CoV-2-инфекции на различные системы организма человека и последствиями перенесенного заболевания.

Некоторые РНК-содержащие вирусы, например вирусы гриппа, занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности во всем мире ввиду высокого темпа спонтанных мутаций, что снижает эффективность разработанных или разрабатываемых специфических методов профилактики и терапии. Эти данные говорят о необходимости включения в арсенал лечения высокоэффективных средств этиотропной терапии, обладающих универсальным действием в отношении РНК-вирусов вне зависимости от изменчивости штаммов. Дополнительными свойствами препаратов должны быть сочетаемость со средствами патогенетической и симптоматической терапии и положительное соотношение «польза–риск».

2. SARS-CoV-2 обладает максимальной тропностью к эпителиальным клеткам верхних дыхательных путей и альвеолоцитам II типа в легких, где происходит его наиболее активная репликация. Клинические симптомы и данные патоморфоло-

гических исследований подтверждают, что, кроме этого, вирус активно поражает эндотелий сосудов и другие клетки, содержащие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ 2); это вызывает мультиорганные поражения (микроангиопатии, тромбозы, диссеминированное внутрисосудистое свертывание в сосудах почек и легких, миокардит, перикардит, неврологические нарушения, поражение органов желудочно-кишечного тракта, поражения почек). Часто наблюдаются постковидные осложнения, связанные как с самой инфекционной болезнью, так и последствиями полипрагмазии и включающие различные поражения органов и систем организма (когнитивные нарушения, псевдомембранозный колит, аритмия, повышение артериального давления, астения и др.), обострение хронических заболеваний, психологические проблемы. Быстрая и своевременная элиминация коронавируса необходима для снижения риска развития мультиорганных поражений, осложненного течения заболевания и отдаленных последствий.

3. Раннее начало направленной противовирусной терапии необходимо для профилактики прогрессирования вирус-индуцированных звеньев патогенеза, определяющих неблагоприятный прогноз заболевания с развитием цитокинового дисбаланса и острого респираторного дистресс-синдрома. При этом с учетом длительной персистенции вируса в организме некоторых пациентов и обсуждаемой его способности к реактивации необходимо обеспечить полное уничтожение коронавируса в любом периоде болезни, что определяет целесообразность проведения противовирусной терапии не только в ранние, но и поздние сроки болезни как у амбулаторных больных, так и в условиях стационара. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

4. Направленная на вирус-специфические структурные и неструктурные белки, а также вирусные протеазы молекулярно-таргетная терапия является важнейшим подходом к разработке новых противовирусных препаратов. Особый интерес в качестве мишени для подавления вирусной репликации представляет РНК-зависимая РНК-полимераза,

обеспечивающая размножение основных возбудителей респираторных вирусных инфекций, что позволяет считать ее универсальной мишенью для противовирусных препаратов. При этом ее отсутствие в клетках животных и человека определяет безопасность клинического применения потенциального препарата у пациентов без противопоказаний.

5. В настоящее время накоплен международный опыт применения селективного ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравира в лечении заболеваний, вызванных РНК-содержащими вирусами. Данные о механизме действия, фармакологических эффектах, фармакокинетике, исследованиях токсичности и профиля безопасности препарата в целом позволяют рассматривать его как одно из наиболее перспективных потенциальных лекарственных средств для терапии новой коронавирусной инфекции.

6. Данные международных и российских исследований, в частности результаты открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Арепливир (фавипиравир) у пациентов с COVID-19 (№ FAV052020), показали, что эффективность его применения превосходит стандартную терапию в отношении достижения клинических (скорость и частота улучшения клинического статуса по шкале ВОЗ) и суррогатных (элиминация вируса, улучшение самочувствия, скорость выздоровления, потребность в применении искусственной вентиляции легких или неинвазивной

вентиляции легких) конечных точек вне зависимости от возраста пациентов и наличия коморбидных состояний, являющихся факторами риска развития тяжелого течения заболевания. Терапия характеризуется благоприятным профилем безопасности. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности применения фавипиравира для определения факторов, препятствующих проведению терапии, целесообразности его использования в зависимости от времени начала и тяжести течения болезни. Разработка инъекционной формы фавипиравира, с одной стороны, будет более удобна для применения у госпитализированных пациентов, а с другой стороны, возможно, позволит повысить эффективность терапии. Этот вопрос также требует дополнительного изучения.

7. Исходя из направленного действия фавипиравира в отношении ингибирования репликации РНК-вирусов и имеющихся литературных данных об опыте его применения, можно рассматривать препараты на его основе как потенциальную молекулярно-таргетную терапию в контексте разработки новых эффективных лекарственных средств с широким спектром противовирусной активности для борьбы с различными вирусными заболеваниями (в том числе гриппом и другими ОРВИ, сезонными коронавирусными и энтеровирусными инфекциями) после проведения соответствующих клинических исследований.

Резолюция одобрена и принята единогласно по результатам открытого голосования участников Экспертного Совета 26.04.2021 г.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial medRxiv. 2020.03.17.20037432 doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
5. Cai Q., Yang M., Liu D. et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering [Beijing].* 2020; 6(10): 1192–98. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
6. Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan [2020/5/15]. Favipiravir observational study group. Available at: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf) [date of access – 11.05.2021].
7. Балькова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я. с соавт. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 3: 16–29. [Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya. et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infectiosnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020; 3: 16–29 [In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29>.
8. Study of favipiravir compared to standard of care in hospitalized patients with COVID-19, NCT04542694. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542694?term=Areplivir&draw=2&rank=1> [date of access – 11.05.2021].
9. Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В. с соавт. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. *Терапия.* 2020; 5: 35–46. [Zayratyants O.V., Malyavin A.G., Samsonova M.V. et al. Pathomorphological changes in lungs in case of COVID-19: Clinical and therapeutic parallels. *Terapiya = Therapy.* 2020; 5: 35–46 [In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46>.



## ПРИЛОЖЕНИЕ

### СОСТАВ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:

**Т.В. Адашева**, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, член Президиума РНМОТ

**Г. П. Арутюнов**, член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Евразийского общества терапевтов, вице-президент РНМОТ

**Л.А. Балькова**, член-корреспондент РАН, профессор, директор Медицинского института, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

**Л.З. Болиева**, профессор, главный внештатный специалист Минздрава Северной Осетии, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

**В.М. Говорун**, академик РАН, директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России

**А.В. Горелов**, член-корреспондент РАН, профессор, председатель правления Национального научного общества инфекционистов (ННОИ)

**А.В. Девяткин**, профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, научный руководитель по инфекционным болезням ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

**Е.В. Есауленко**, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**М.В. Журавлева**, профессор, зам. директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

**А.А. Зайцев**, профессор, главный пульмонолог Министерства обороны России

**Е.А. Климова**, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Е.Ю. Малинникова**, профессор, зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**А.Г. Малявин**, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, гендиректор Центра респираторной медицины, главный внештатный пульмонолог Минздрава России по Центральному федеральному округу, Генеральный секретарь РНМОТ

**А.И. Мартынов**, академик РАН, профессор кафедры внутренних болезней № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, Президент РНМОТ

**Д.Ю. Пушкарь**, академик РАН, профессор, зав. кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член академического консорциума академического содружества по изучению COVID-19, главный внештатный уролог Минздрава России

**С.В. Сметанина**, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения г. Москвы

**Л.В. Тарасова**, профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии, ректор Института усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», член Президиума РНМОТ

**Н.Д. Юшук**, академик РАН, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России