

Резолюция совета экспертов

Возможности этиотропной терапии респираторных инфекций, вызванных РНК-вирусами

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

Цель: 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.

Присутствовали: очно - 9 человек, он-лайн – 9 человек.

Среди участников 7 членов РАН, 10 профессоров, 1 кандидат медицинских наук.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссии **было признано, что:**

1. В настоящее время COVID-19 продолжает представлять серьезную угрозу для здоровья и жизни людей. В настоящее время сохраняется высокая заболеваемость новой коронавирусной инфекцией, темпы вакцинации остаются недостаточными в большинстве стран, не оценены ее отдаленные последствия, остается нерешенным ряд вопросов, связанных с воздействием SARS-CoV2 инфекции на различные системы организма человека и последствиями перенесенного заболевания. Некоторые РНК-содержащие вирусы, например вирусы гриппа, занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности по всему миру 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 патоморфологических исследований подтверждают, что кроме этого вирус активно поражает эндотелий сосудов и другие клетки, содержащие рецепторы АПФ2, что вызывает мультиорганные поражения (микроангиопатии, тромбозы, ДВС в сосудах почек и легких, миокардит, перикардит, неврологические нарушения, поражение органов ЖКТ, поражения почек). Часто наблюдаются пост-ковидные осложнения, связанные как с самой инфекционной болезнью, так и с последствиями полипрагмазии, включающие различные поражения органов и систем организма (псевдомембранозный колит, аритмия, повышение АД, астения, когнитивные нарушения 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 вирусиндуцированных звеньев патогенеза, определяющих неблагоприятный прогноз заболевания с развитием цитокинового дисбаланса и ОРДС. 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 обосновывает 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, которая обеспечивает 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 фавипиравира – селективного ингибитора РНК-зависимой-РНК-полимеразы – в лечении заболеваний, вызванных РНК-содержащими вирусами. Данные о механизме действия, фармакологических эффектах, фармакокинетики, исследований токсичности и профиля безопасности препарата в целом позволяют рассматривать его как одного из наиболее 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 применения фавипиравира 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 ИВЛ или НВЛ) 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 применения в зависимости от времени начала и тяжести течения болезни. Разработка инъекционной формы фавипиравира будет, с одной стороны, более удобной в применении у госпитализированных пациентов, с другой, 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 применения фавипиравира, можно рассматривать препараты на его основе, как потенциально эффективные лекарственные средства с широким спектром противовирусной активности для борьбы с различными вирусными заболеваниями (в т.ч. гриппом и другими ОРВИ, сезонными коронавирусными и энтеровирусными инфекциями) после проведения соответствующих клинических исследований.

Литература:

1. О.В. Зайратьянц, А.Г. Малявин с соавт. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели, *Терапия*, №5, 2020, 35-46, doi:10.18565/therapy.2020.5.35-46
2. Gupta A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* | VOL 26 | July 2020 | 1017–1032 | www.nature.com/naturemedicine
3. 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):449-463.
1. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107512.
2. Chen C 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>
3. Cai Q et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Engineering (Beijing)*. 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007.
4. 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
5. Balykova L.A., 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. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 16-29. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29>
6. Study of Favipiravir Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19, NCT04542694, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542694?term=Areplivir&draw=2&rank=1>