

# Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19

М.В. Леонова 

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Россия  
 anti23@mail.ru

## Аннотация

Фавипиравир – противовирусный химиопрепарат широкого спектра действия, аналог пуриновых нуклеозидов, одобренный в Японии как лекарство от гриппа. Подобно другим аналогам нуклеозидов, фавипиравир действует как пролекарство, внутриклеточно метаболизируется с образованием активного метаболита фавипиравира рибофуранозил-5'-трифосфата. Метаболит конкурентно ингибирует активность РНК-полимеразы РНК-вирусов и препятствует репликации вируса за счет включения в вирусную РНК, действуя как терминатор цепи. Обладает избирательностью или вирус-специфичностью внутриклеточного действия и низким уровнем цитотоксичности. Фавипиравир как терминатор цепи прекращает удлинение цепи вирусной РНК и дальнейший синтез вирусной РНК, что снижает вероятность образования мутаций и появления резистентных штаммов вирусов. Фавипиравир приводит к значимому снижению уровня провоспалительных цитокинов, что усиливает противовирусный эффект. Фавипиравир продемонстрировал противовирусную активность против широкого спектра РНК-вирусов, таких как вирус гриппа А, В, С, вирусы Эбола, Ласса, бешенства и др. В 2020 г. в рамках скринингового тестирования противовирусных препаратов, включая фавипиравир, показано наличие противовирусной активности против 2019-nCoV в исследовании *in vitro* на клеточной культуре с показателями эффективности и селективности лучше, чем у рибавирина. Иницировано более 10 клинических исследований по изучению эффективности фавипиравира для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. Применяли фиксированную нагрузочную и поддерживающую дозу 3200/1200 мг и 3600/1600 мг. Результаты показали лучший клинический эффект с более ранней элиминацией коронавируса, регрессом компьютерно-томографических изменений и потребностями в искусственной вентиляции легких в группах лечения фавипиравиром в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, Арбидолом и другими препаратами. В российском клиническом исследовании II/III фазы по изучению эффективности и безопасности фавипиравира (Авифавир) у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в дозах 1600/600 мг или 1800/800 мг 2 раза в сутки в сравнении со стандартным лечением показал клиренс вируса у 62,5% пациентов в течение 4 дней, безопасность и хорошую переносимость. Фавипиравир включен в Российские рекомендации по лечению COVID-19 и является единственным одобренным пероральным препаратом для лечения COVID-19 средней степени тяжести на сегодняшний день.

**Ключевые слова:** COVID-19, фавипиравир, аналог пуриновых нуклеозидов, противовирусная активность, эффективность, безопасность.

**Для цитирования:** Леонова М.В. Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200368

## Review

# Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19

Marina V. Leonova 

Association of Clinical Pharmacologists, Russia  
 anti23@mail.ru

## Abstract

Favipiravir is a broad-spectrum antiviral agent, an analogue of purine nucleosides, licensed as an anti-influenza drug in Japan. Like other analogs of nucleosides, favipiravir acts as a prodrug, and undergoes an intracellular phosphoribosylation to be an active form, favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate. The metabolite competitively inhibits the activity of RNA polymerase of RNA viruses and prevents virus replication by incorporating into the viral RNA, acting as a chain terminator. It possesses selective or virus-specific intracellular action and low cytotoxicity. Favipiravir inhibits viral RNA synthesis by terminating chain elongation, which reduces the likelihood of mutations and the emergence of resistant virus strains. Favipiravir causes a significant decrease in pro-inflammatory cytokines levels, which enhances the antiviral effect. Favipiravir demonstrated antiviral activity against a broad spectrum of RNA viruses, such as influenza A, B and C viruses, Ebola virus, Lassa virus, rabies, etc. In 2020, as part of screening testing of antiviral drugs, including favipiravir, it was shown *in vitro* antiviral activity against 2019-nCoV with better efficacy and selectivity compared to ribavirin. More than 10 clinical trials have been initiated to study the effectiveness of favipiravir for the treatment of mild to moderate COVID-19. A fixed loading and maintenance dose of 3200/1200 mg and 3600/1600 mg was used. The results showed a better clinical effect with earlier elimination of coronavirus, regression of computed tomographic changes and the need for mechanical ventilation in the favipiravir treatment groups compared with lopinavir/ritonavir, Arbidol and other drugs. In a Russian phase II/III clinical study of efficacy and safety of favipiravir (Avifavir) (1600/600 mg or 1800/800 mg 2 times a day) vs standard treatment in patients with moderate COVID-19, favipiravir showed virus clearance within 4 days in 62.5% of patients, safety and good tolerance. Favipiravir is included in the Russian guidelines for the treatment of COVID-19 and is the only approved oral medication for the treatment of moderate COVID-19 to date.

**Key words:** COVID-19, favipiravir, purine nucleoside analog, antiviral activity, efficacy, safety

**For citation:** Leonova M.V. Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200368

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) захватила весь мир и признана 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией [1]. В настоящее время заболевание охватило около 25 млн человек, более 850 тыс. умерших; в России число больных приблизилось к 1 млн человек. Основная угроза инфекции COVID-19 представлена COVID-пневмонией, которая может быстро прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома с необходимостью подключения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и риском смерти.

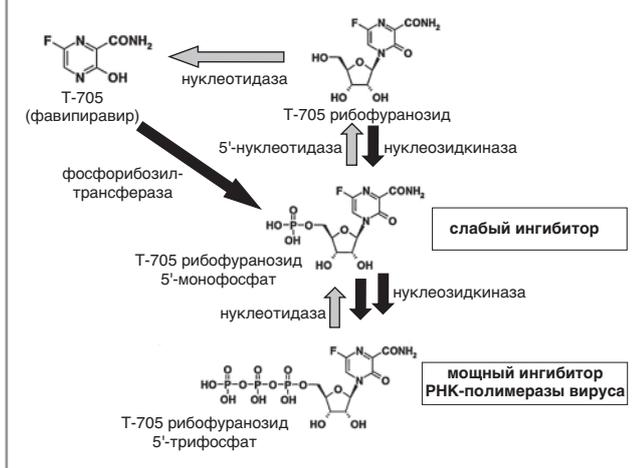
Однако никаких конкретных противовирусных препаратов для лечения COVID-19 не одобрено. В списке возможных лекарственных препаратов для этиотропного лечения COVID-19 перепрофилированы несколько про-

тивовирусных препаратов: рибавирин, хлорохин и гидроксихлорохин, лопинавир/литонавир, Арбидол, а позднее начались исследования по возможности применения ремдесивира и фавипиравира [2]. В статье представлен научный обзор по механизму действия и противовирусной активности, фармакодинамике, клиническим исследованиям эффективности в лечении COVID-19.

## Механизм действия фавипиравира

Фавипиравир – противовирусный химиопрепарат широкого спектра действия, аналог пуриновых нуклеозидов. Он разработан и одобрен в Японии в 2014 г. как лекарство от гриппа с эффективностью против тяжелых инфекций, вызванных высокой вирусной нагрузкой. Фавипиравир имеет механизм действия, аналогичный антигерпесвирусовому

Рис. 1. Схема внутриклеточного метаболизма фавипиравира с образованием активного метаболита рибофуранозил-5'-трифосфата [3].

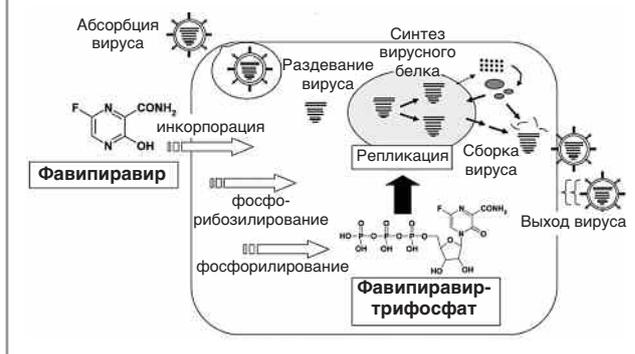


препарату Ацикловиру. Как и многие другие аналоги нуклеозидов, фавипиравир действует как пролекарство, внутриклеточно преимущественно в инфицированных клетках первично метаболизируется через пуриновые фосфорибозилтрансферазы и далее фосфорилируется с образованием активного метаболита фавипиравира рибофуранозил-5'-трифосфата (рис. 1) [3, 4]. Метаболит действует на раннюю и среднюю стадию цикла репликации вируса: дозозависимо конкурирует с пуриновыми нуклеозидами, ингибируя активность РНК-зависимой РНК-полимеразы РНК-вирусов, и препятствует репликации вируса за счет включения в вирусную РНК, действуя как терминатор цепи образования новой вирусной РНК [5]. Механизм взаимодействия трифосфата фавипиравира происходит путем связывания с консервативными доменами РНК-полимеразы, таким образом предотвращая включение нуклеозидов для репликации и транскрипции вирусной РНК. В отличие от рибавирина, трифосфат фавипиравира не влияет на синтез клеточной ДНК или РНК, что указывает на избирательность (селективность) или вирус-специфичность внутриклеточного действия и более низкий уровень цитотоксичности. Так, индекс селективности ингибирующего действия трифосфат фавипиравира на РНК-полимеразу как отношение  $IC_{50\%}$  клеток/ $IC_{50\%}$  вируса гриппа составил более 6000 (1,0/6370 мкМ) [3]. Препарат не оказывает ингибирующего действия на клеточные  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ -субъединицы ДНК-полимеразы человека вплоть до концентрации до 100 мкг/мл [3]. Таким образом, фавипиравир действует как специфический ингибитор РНК-полимеразы вирусов (рис. 2) [5]. Результатом действия фавипиравира является снижение вирусной нагрузки.

Особенностью действия фавипиравира является подавление синтеза вирусной РНК как терминатора цепи [4]. Фавипиравир прекращает удлинение цепи вирусной РНК после включения одной или двух молекул фавипиравира, и дальнейший синтез этой комплементарной цепи вирусной РНК не может быть завершен, что снижает вероятность образования мутаций и появления резистентных штаммов вирусов. Это согласуется с отсутствием резистентного вируса во всей популяции вируса после обработки фавипиравиром и с клиническими данными об отсутствии резистентных к фавипиравиру штаммов вирусов гриппа [4].

Важным дополнительным эффектом действия фавипиравира является подавление продукции провоспалительных цитокинов на фоне респираторной вирусной инфекции. Известно, что цитокины, особенно фактор некроза опухоли  $\alpha$ , занимают важное место в патогенезе инфекции, вызванной РНК-вирусами, и их уровень коррелирует с тяжестью тече-

Рис. 2. Схема механизма внутриклеточного действия фавипиравира в вирусном цикле [5].



ния заболевания и поражения легких. Так, в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* на моделях гриппозной инфекции изучали влияние фавипиравира на уровень цитокинов – фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-1 $\alpha$ , интерлейкина-6 [6]. Показано, что фавипиравир приводил к значимому дозозависимому снижению уровня провоспалительных цитокинов как в культуре инфицированных клеток, так и в бронхоальвеолярном секрете у зараженных животных, что сопровождало снижение вирусной нагрузки и усиливало противовирусный эффект препарата.

Фавипиравир, являясь селективным и мощным ингибитором РНК-полимеразы, проявляет активность ко всем типам вирусов группа, включая А, В, С, сезонные штаммы А (H1N1 и H3N2), устойчивые штаммы к ингибиторам нейраминидазы и ингибиторам М2-белка, на уровне эффективной подавляющей концентрации ( $EC_{50}$ ) в диапазоне от 0,014 до 0,55 мкг/мл [4, 5]. Важным отличительным свойством препарата является отсутствие способности продуцировать устойчивые штаммы вирусов к фавипиравиру. Кроме того, фавипиравир продемонстрировал противовирусную активность против широкого спектра других РНК-вирусов, таких как вирусы Эбола, Ласса, бешенства, геморрагической лихорадки, тяжелой лихорадки с синдромом тромбоцитопении (табл. 1) [5]. Во время вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола в Западной Африке в 2014–2015 гг., проведены экспериментальные испытания фавипиравира, и пациенты, получившие препарат, имели тенденцию к увеличению общей выживаемости и более длительное среднее время выживаемости, а также наблюдался более высокий процент пациентов со снижением вирусной нагрузки >100 раз [7, 8].

Секвенирование генома новой коронавирусной инфекции 2019 г. (2019-nCoV), полученной в Ухане, позволило идентифицировать вирус как РНК-содержащий из рода Betacoronavirus, близкий к геномам коронавируса SARS-CoV (сходство около 78%) и MERS-CoV-2 (сходство около 50%) [9].

В рамках скринингового тестирования разных противовирусных препаратов, включая фавипиравир, провели сравнение противовирусной активности против 2019-nCoV в исследовании *in vitro* на клеточной культуре [10]. Противовирусную эффективность ( $EC_{50}$ ) оценивали путем количественного определения вирусных копий в клеточном супернатанте, также оценивали в стандартных тестах цитотоксичность ( $CC_{50}$ ) и индекс селективности (табл. 2). Наибольшую активность показали ремдесивир и хлорохин, которые изначально предложены для лечения инфекции COVID-19; следующим в этом ряду по активности стоял фавипиравир; рибавирин значимо уступал всем вышеперечисленным препаратам.

Таким образом, фавипиравир рассматривался в качестве потенциального кандидата для лечения инфекции COVID-19.

Семейство	Название вируса	ЕС <sub>50</sub> , мкг/мл	Альтернативный препарат
<i>Orthomyxoviridae</i>	Грипп типа А	0,01–0,94	Оселтамивир (есть синергизм)
	Сезонный штамм гриппа типа А (H1N1)	0,13–3,53	
	Штамм гриппа типа А (H3N2)	0,1–1,0	
	Грипп типа В	0,04–0,8	
	Грипп типа С	0,03–0,06	
<i>Bunyaviridae</i>	Вирус геморрагической лихорадки Крым–Конго	1,0	Рибавирин (менее активен – ЕС <sub>50</sub> 5,6–42, более цитотоксичен)
	Тяжелая лихорадка с синдромом тромбоцитопении	0,71–1,3	
	Другие виды лихорадки	5–30	
<i>Filoviridae</i>	Эбола	10,5	
<i>Rhabdoviridae</i>	Бешенство	5,1–7,0	Возможно, рибавирин, ИФН-α
<i>Paramyxoviridae</i>	Метапневмовирус человека	1,3–6,3 (ЕС <sub>90</sub> )	
	Респираторно-синцитиальный вирус человека	41	
<i>Flaviviridae</i>	Вирус Зика	3,5–3,8	
	Желтая лихорадка	42	
	Вирус Западного Нила	53	
<i>Picornaviridae</i>	Вирус полиомиелита	4,8	
	Риновирус	23	
	Энтеровирус 71-го типа	23	
<i>Caliciviridae</i>	Норовирус	19–39	
<i>Arenaviridae</i>	Вирус Ласса	1,7–11,1 (ЕС <sub>90</sub> )	Рибавирин (более цитотоксичен)
	Другие типы	0,8–11,1	
<i>Togaviridae</i>	Разные типы	0,3–9,4	

Препараты	ЕС <sub>50</sub> , мкМ/л	СС <sub>50</sub> , мкМ/л	Индекс селективности
Ремдесивир	0,77	>100	>129,87
Хлорохин	1,13	>100	>88,50
Фавипиравир	61,88	>400	>6,46
Рибавирин	109,50	>400	>3,65

## Клинические исследования фавипиравира при COVID-19

Использование фавипиравира для лечения инфекции COVID-19 обосновано его эффективностью при лечении летальных инфекций, вызванных РНК-вирусами.

Утвержденная доза фавипиравира для лечения гриппа в Японии составляет 1600 мг 2 раза в день в 1-й день, а затем 600 мг 2 раза в день в течение 4 дней, а доза при инфекции вирусом Эбола – 6000 мг в 1-й день и 2400 мг/сут в последующие дни. Фавипиравир противопоказан беременным женщинам из-за его тератогенности и эмбриотоксичности у животных.

Ранний клинический опыт применения фавипиравира для лечения COVID-19 является многообещающим [11–13]. В Китае зарегистрировано 8 клинических исследований, оценивающих эффективность применения фавипиравира при COVID-19; в основном это очень небольшие по количеству включенных пациентов исследования (30–150 пациентов) [12]. Наиболее значимые результаты исследований представлены далее.

В марте 2020 г. опубликованы результаты открытого сравнительного клинического исследования, проведенного в Китае, по оценке эффективности фавипиравира и лопинавир/ритонавир при лечении COVID-19 [14]. В исследовании включены 80 госпитализированных пациентов (средний возраст 47 лет) с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкой или средней степени тяжести. Основная группа (n=35) получала фавипиравир перорально (1-й день: 1600 мг 2 раза; 2–14-й дни: 600 мг 2 раза в день) плюс интерферон-α (ИФН-α) ингаляцией (5 млн ед. 2 раза

в день); группа контроля (n=45) получала перорально лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в день) плюс ИФН-α. Эффективность оценивали по времени элиминации вируса и степени улучшения результатов компьютерной томографии (КТ) грудной клетки на 14-й день после лечения. Наличие SARS-CoV-2 выявляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Более короткое время элиминации вируса обнаружили в основной группе по сравнению с контрольной группой (медиана 4 дня по сравнению с 11 днями,  $p < 0,001$ ). Показатели улучшения изменений КТ грудной клетки для двух групп исследования не различались на 4 и 8-й день лечения; однако на 14-й день лечения степень улучшения изменений КТ грудной клетки в группе фавипиравира значительно выше, чем в контрольной группе (91,4% против 62,2%,  $p = 0,004$ ). Переносимость лечения в группе фавипиравира была достоверно лучшей, чем в контрольной группе: общее количество нежелательных явлений в 11,43 и 55,56% соответственно ( $p < 0,001$ ). Основные побочные явления наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Таким образом, показано, что фавипиравир способствует более ранней элиминации коронавируса и регрессии изменений в легких, что эффективно контролирует течение заболевания.

В апреле 2020 г. опубликованы результаты другого многоцентрового открытого клинического исследования по сравнению эффективности фавипиравира с Арбидолом при COVID-19 [15]. Включены 240 госпитализированных пациентов с COVID-19 (COVID-пневмония имелась у 86% пациентов), которые рандомизированы для приема фавипира-

вира (n=120) или Арбидола (n=120). Арбидол разрешен в Китае для лечения COVID-19. Первичным исходом учитывали частоту клинического выздоровления через 7 дней; вторичными исходами были продолжительность лихорадки, время облегчения кашля и потребность в оксигенотерапии или ИВЛ. Частота клинического выздоровления через 7 дней для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 составила 71,43% в группе фавипиравира и 55,86% в группе Арбидола ( $p=0,0199$ ), но не получили достоверных различий между группами лечения по частоте излечения у пациентов с тяжелым течением (5,56% против 0%) и у пациентов с сопутствующим заболеванием артериальной гипертензией и/или диабетом (54,76 и 51,43%). Для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 и пациентов с COVID-19 с сопутствующими артериальной гипертензией и/или диабетом время снижения температуры и облегчения кашля в группе фавипиравира значительно короче, чем в группе Арбидола ( $p<0,0001$ ). Также для пациентов с нетяжелым течением COVID-19 потребность в оксигенотерапии или ИВЛ была меньшей в группе фавипиравира, чем в группе Арбидола, и составила 8,16 и 17,12% соответственно ( $p=0,0541$ ). Для других клинических групп пациентов с COVID-19 различий по данному вторичному исходу не наблюдали, хотя на 10% меньшая частота отмечалась в группе фавипиравира. Побочные эффекты в группе фавипиравира 31,9% и в группе Арбидола 23,33% ( $p>0,05$ ) – преимущественно в виде расстройств ЖКТ и повышения уровня мочевины.

В июле 2020 г. опубликованы результаты ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного в Таиланде, по изучению эффективности и оптимального дозирования фавипиравира у 247 госпитализированных пациентов с COVID-19 [16]. Фавипиравир получали 63 пациента (средний возраст 48 лет); 27% пациентов находились на оксигенотерапии, 9,5% получали экстракорпоральную оксигенацию и 6,3% находились на ИВЛ. Применяли фиксированную нагрузочную дозу в 1-й день 1600 мг 2 раза, а затем во 2–10-й дни по 600 мг 2 раза в день, а пациентам с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  использовали большую нагрузочную (60 мг/кг/сут) и поддерживающую дозу (20 мг/кг/сут). Первичным исходом была частота клинического улучшения через 7 дней лечения, а вторичными исходами – показатели клинического улучшения на 14 и 28-й день. Частота клинического улучшения на фоне терапии фавипиравиром на 7-й день составила 66,7%, на 14-й – 85,7%, на 28-й – 90,5%. У пациентов, не требовавших применения оксигенотерапии, частота улучшения на 7-й день была вдвое больше, чем среди пациентов, находившихся на оксигенотерапии (92,6% против 47,2%), а через 14 дней достигла 100%, тогда как у пациентов с оксигенотерапией даже через 28 дней составила 83,3%. Смертность на 28-й день составила 7,9%. При анализе влияния дозировки фавипиравира выявили, что оптимальной дозой для пациентов с ИМТ  $< 35$  является нагрузочная 3200 мг/сут и поддерживающая 120 мг/сут, а для пациентов с ИМТ  $> 35$  требуется повышение доз. Таким образом, фавипиравир показал достаточно высокую эффективность у пациентов с более тяжелым течением заболевания, чем в предшествующих исследованиях.

В июле 2020 г. компания Glenmark Pharmaceuticals Ltd. (Индия) анонсировала предварительные результаты клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности фавипиравира у 150 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19, проведенного в Индии. Фавипиравир назначался в нагрузочной дозе 3600 мг (1800 мг 2 раза в 1-й день) и поддерживающей дозе 1600 мг (800 мг 2 раза в день со 2 по 14-й день) в сочетании со стандартной поддерживающей терапией. Первичной конечной точкой эффективности было достижение более быстрой элиминации коронавируса в группе лечения фавипиравиром по сравнению с контрольной группой (отношение рисков 1,367,  $p=0,129$ ). По вторичным исходам отмечали статистически

значимое сокращение среднего времени до клинического излечения (нормализации температуры, сатурации кислорода, частоты дыхания и кашля) в группе лечения фавипиравиром (3 дня против 5 дней, отношение рисков 1,74,  $p=0,029$ ). При этом достигли клинического излечения к 4-му дню 69,8% пациентов в группе лечения фавипиравиром против 44,9% пациентов в контрольной группе ( $p=0,019$ ). Среди пациентов с клиническим ухудшением состояния и потребностью кислородной поддержки медиана времени до первого использования кислорода была больше и составила 5 дней в группе фавипиравира и 2 дня в контрольной группе. Фавипиравир хорошо переносился без серьезных побочных эффектов или летальных исходов, тогда как в контрольной группе был 1 случай развития острого респираторного дистресс-синдрома со смертельным исходом.

В августе 2020 г. опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования II/III фазы по изучению эффективности и безопасности фавипиравира (Авифавир) у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, проведенного в России [17]. Включены 60 госпитализированных пациентов с COVID-пневмонией средней тяжести, которых рандомизировали в 3 группы лечения с разными схемами дозирования фавипиравира: Авифавир в дозах 1600/600 мг 2 раза в сутки, Авифавир в дозах 1800/800 мг 2 раза в сутки или стандартное лечение (контрольная группа), включавшее хлорохин, гидроксихлорохин или лопинавир/ритонавир. Лечение продолжали 14 дней. Первичной конечной точкой эффективности было достижение элиминации коронавируса по данным теста полимеразной цепной реакции к 10-му дню лечения; вторичными исходами оценивали скорость элиминации вируса к 5-му дню, время до нормализации клинических симптомов (температуры тела), динамику изменений КТ грудной клетки к 15-му дню, а также частоту и тяжесть нежелательных явлений. Элиминация коронавируса на 5-й день достигнута у 62,5% пациентов, получавших Авифавир, и у 30,0% пациентов контрольной группы ( $p=0,018$ ), к 10 дню – 92,5 и 80,0% соответственно, и различия не достигли статистической значимости ( $p=0,155$ ). По вторичным исходам статистические различия между группами лечения отмечены по среднему времени нормализации температуры тела ( $< 37^\circ\text{C}$ ) – 2 дня в группе Авифавира и 4 в контрольной группе ( $p=0,007$ ), тогда как по частоте улучшения КТ грудной клетки на 15-й день лечения различий между группами не было (90% пациентов в группе Авифавира и 80% пациентов в контроле,  $p=0,283$ ). В группе получавших Авифавир в дозах 1600/600 мг 2 пациента имели прогрессию заболевания, перевод на ИВЛ со смертельным исходом. Частота нежелательных эффектов в группе Авифавира составила 17,5% и имела легкую степень тяжести (чаще со стороны ЖКТ), только в 5% случаев потребовалась отмена препарата. Таким образом, фавипиравир у пациентов с COVID-пневмонией средней тяжести показал высокий потенциал по эффективности в обеих дозировках и хорошую переносимость.

Кроме описанных исследований по применению фавипиравира при инфекции COVID-19, в настоящее время продолжают еще несколько исследований: компания Fujifilm Holdings Corp проводит клинические испытания фавипиравира (Avigan) II фазы в США (50 пациентов) и III фазы в Японии; компания Glenmark Pharmaceuticals Ltd. проводит клиническое исследование FAITH III фазы по оценке эффективности комбинации фавипиравира и умифеновира (158 пациентов); Университет медицинских наук Шахида Бехешти в Иране проводит клиническое исследование IV фазы по сравнению эффективности фавипиравира и гидроксихлорохина (40 пациентов); Медицинский факультет Чжэцзянского университета в Китае проводит 2 клинических исследования по сравнению эффективности фавипиравира и балоксавира марбоксила и лопинавира/ритонавира (30 пациентов) [18].

## Заключение

В условиях отсутствия этиотропных противовирусных препаратов в отношении инфекции COVID-19 лечение пациентов представляет большую проблему. Использование рекомендованных перепрофилированных противовирусных препаратов зачастую не обеспечивает необходимую эффективность и безопасность, а неблагоприятное соотношение польза/риск для некоторых препаратов привел к их ограничению использования для лечения инфекции COVID-19 в клинической практике (хлорохин, гидроксихлорохин, рибавирин, лопинавир/ритонавир). Поэтому в настоящее время перспективы этиотропной терапии инфекции COVID-19 связываются с фавипиравиром.

Фавипиравир является одним из новых пероральных противовирусных химиопрепаратов, относится к группе аналогов нуклеозидов с широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-вирусов. В отличие от более старого препарата рибавирина с широким спектром противовирусной активности к РНК-вирусам, фавипиравир имеет высокую избирательность и селективность действия, отсутствие цитотоксичности и отсутствие образования резистентных форм. Препарат показал эффективность в лечении тяжелых и летальных вирусных заболеваний, включая тяжелые формы гриппа, инфекцию Эбола. Фавипиравир показал противовирусную активность против нового коронавируса 2019-nCoV, а в ряде клинических исследований у пациентов со среднетяжелым течением инфекции COVID-19 и COVID-пневмонией ускорял элиминацию вируса и наступление клинического излечения. Единственным недостатком препарата является его тератогенность по данным экспериментальных исследований, что ограничивает применение у беременных женщин.

Фавипиравир не имеет статуса регистрации в Управлении по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Временное руководство ВОЗ «Клиническое ведение COVID-19» дает осторожные рекомендации по применению всех перепрофилированных противовирусных препаратов, включая фавипиравир, для лечения инфекции COVID-19 в реальной клинической практике, ограничивая только рамками клинических исследований [19].

Минздрав России, основываясь на промежуточных результатах клинических испытаний II/III фазы, включил фавипиравир во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», начиная с версии VII [20].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID 7004151126

## Литература/References

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020.
2. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14: 58–60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
3. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (3): 981–6. DOI: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005
4. 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
5. 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
6. 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
7. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E et al. JIKI Study Group. 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: e1001967. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001967
8. Bai CQ, Mu JS, Kargbo D et al. Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705) Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1288–94. DOI: 10.1093/cid/ciw571
9. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
10. 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
11. Seneviratne SL, Abeysuriya V, De Mel S et al. Favipiravir in Covid-19. *IJPSAT* 2020; 19 (2): 143–5. [https://www.researchgate.net/publication/340778537\\_Favipiravir\\_in\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/340778537_Favipiravir_in_COVID-19)
12. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108 (2): 242–7. DOI: 10.1002/cpt.1844
13. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother* 2020; 75 (7): 2013–4. DOI: 10.1093/jac/dkaa171
14. 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
15. Chen C, Zhang Y, Huang J et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv preprint*. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
16. 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 preprint*. DOI: 10.1101/2020.06.24.20133249
17. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *MedRxiv preprint*. DOI: 10.1101/2020.07.26.20154724
18. Zhu R, Gao YI, Robert SH et al. Systematic review of the registered clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv preprint*. DOI: 10.1101/2020.03.01.20029611
19. Clinical management of COVID-19. WHO, interim guidance 27 May 2020. <https://www.who.int/publications/item/clinical-management-of-covid-19>.
20. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Минздрав России. Версия VII. 03.06.2020. [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Ministry of Health of Russia. Version VII. 03.06.2020 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020