

# Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения

Е.К.Шаварова<sup>1,2</sup>, Э.Р.Казахмедов<sup>1</sup>, М.В.Алексеева<sup>1</sup>, Л.Г.Ежова<sup>2</sup>, Ж.Д.Кобалава<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница им. В.В.Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется высокой смертностью и отсутствием эффективной этиотропной терапии. Активация оксидативного стресса может являться одним из звеньев патогенеза органических повреждений на фоне данной инфекции.

**Цель.** Оценка способности препарата Мексидол® влиять на скорость наступления клинического улучшения при пневмонии у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В исследование включены 62 пациента в возрасте старше 18 лет с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 по данным компьютерной томографии (КТ) легких (стадии КТ1, КТ2, КТ3) и исследования методом полимеразной цепной реакции мазка из носоглотки и ротоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2. После рандомизации пациенты 1-й группы получали инфузию Мексидола в дозе 1000 мг/сутки на протяжении 7 дней, пациенты 2-й группы – инфузию изотонического раствора хлорида натрия. По сравнению с группой контроля у пациентов, получавших терапию Мексидолом, отмечались достоверно более выраженное снижение температуры тела, тенденция к уменьшению выраженности одышки. В группе Мексидола концентрация супероксиддисмутазы практически не изменилась, в то время как в группе контроля наблюдалась тенденция к ее снижению, С-реактивный белок снизился в 2,2 раза больше, чем в группе контроля ( $p = 0,09$ ). Выявлена тенденция к более быстрому снижению ферритина в группе активного вмешательства. Терапия Мексидолом может оказывать положительное влияние на клинические проявления и выраженность лабораторно-воспалительного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, оксидативный стресс, Мексидол

**Для цитирования:** Шаварова Е.К., Казахмедов Э.Р., Алексеева М.В., Ежова Л.Г., Кобалава Ж.Д. Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(1): 159–164. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-159-164

## Role of antioxidant therapy in patients with moderate and severe COVID-19

E.K.Shavarova<sup>1,2</sup>, E.R.Cazakhmedov<sup>1</sup>, M.V.Alekseeva<sup>1</sup>, L.G.Ezhova<sup>2</sup>, Zh.D.Kobalava<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>V.V.Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

The coronavirus disease COVID-19 is characterized by high mortality and the lack of effective etiotropic therapy. Activation of oxidativ stress may be one of the links in the pathogenesis of organ damage of this infection.

**Objective.** To assess the ability of Mexidol® to influence the rate of clinical improvement in pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus in hospitalized patients with the novel coronavirus disease COVID-19 and concomitant discirculatory encephalopathy.

62 patients over the age of 18 years with confirmed new coronavirus disease COVID-19 according to computed tomography (CT) of the lungs (stages CT1, CT2, CT3) and PCR of a swab from the nasopharynx and oropharynx for SARS-CoV-2 virus RNA were included. After randomization patients of group 1 received an infusion of Mexidol® at a dose of 1000 mg/day, patients of group 2 – an infusion of isotonic sodium chloride solution for 7 days. Compared with the control group, the patients receiving Mexidol® therapy showed a significantly more pronounced decrease in body temperature, a tendency towards a decrease in the severity of shortness of breath. In the Mexidol® group, the concentration of superoxidisedismutase did not change, while in the control group there was a tendency to its decrease, C-reactive protein decreased 2.2 times more than in the control group

### Для корреспонденции:

Шаварова Елена Курбановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики академика В.С.Моисеева Российского университета дружбы народов (РУДН), врач-кардиолог Городской клинической больницы им. В.В.Виноградова

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
E-mail: alisheva@rambler.ru

Статья поступила 13.02.2021 г., принята к печати 29.03.2021 г.

### For correspondence:

Elena K. Shavarova, MD, PhD, Associate Professor of the V.S.Moiseev Internal Diseases Department with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN); cardiologist at the V.V.Vinogradov City Clinical Hospital

Адрес: 6 Miklouho-Maclay str., Moscow, 117198, Russian Federation  
E-mail: alisheva@rambler.ru

The article was received 13.02.2020, accepted for publication 29.03.2021

( $p = 0.09$ ). There was a tendency for a more rapid decrease in ferritin in the active intervention group. Mexidol® therapy can have a positive effect on the clinical manifestations and severity of laboratory-inflammatory syndrome in patients with the new coronavirus disease COVID-19.

*Key words: coronavirus disease COVID-19, oxidative stress, Mexidol*

**For citation:** Shavaro va E.K., Cazakhmedov E.R., Alekseeva M.V., Ezhova L.G., Kobalava Zh.D. Role of antioxidant therapy in patients with moderate and severe COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021; 19(1): 159–164. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-159-164

**П**оявление новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстротой диагностики и оказанием эффективной медицинской помощи больным. Актуальность проблемы определяется высокой смертностью от данной инфекции, которая колеблется в разных регионах в диапазоне 7–15% [1]. В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены. Доказанное эффективное этиотропное лечение находится в стадии разработки. В связи с этим интерес вызывают публикации, анализирующие роль оксидативного стресса в развитии органических повреждений на фоне коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Дисбаланс окислительно-восстановительного гомеостаза в организме относится к основным патогенетическим механизмам прогрессирования многих вирусных инфекций, поскольку при активации оксидативного стресса при избытке активных форм кислорода и недостатке глутатиона создаются благоприятные условия для репликации вируса в клетках хозяина [2–4]. В ряде исследований продемонстрировано, что модуляция свободнорадикального профиля препаратами с антиоксидантной активностью, такими как N-ацетилцистеин, полифенолы, витамины С и D, селен, может быть эффективной мишенью в лечении вирусной инфекции, в том числе вызванной вирусом SARS-CoV-2 [2, 5].

Препарат Мексидол® является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресс-протекторным, ноотропным, антиастеническим и анксиолитическим действием. Его эффекты обеспечиваются ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерин/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий. На фоне его применения за счет стабилизации мембранных структур клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) снижается вероятность развития гемолиза, происходит связывание ионов железа, являющихся источниками свободных радикалов, что снижает активность ферментов бактерий и обуславливает бактериостатический эффект. Данные эффекты проанализированы в серии клинических наблюдений среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, запатентовано применение 2-этил-6-метил-3-

гидроксипиридина сукцината в качестве адъювантного препарата в комплексной терапии заболеваний, вызванных бета-коронавирусами [6].

**Целью** данного исследования явилась оценка способности препарата Мексидол® влиять на скорость наступления клинического улучшения при пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В исследование включены 62 пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Критериями включения являлись:

- возраст  $\geq 18$  лет;
- подтверждение новой коронавирусной инфекции COVID-19 по данным компьютерной томографии (КТ) легких, соответствующее рентгенологическим стадиям КТ1, КТ2, КТ3;
- подтверждение новой коронавирусной инфекции COVID-19 по данным исследования методом полимеразной цепной реакции мазка из носо- и ротоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2;
- степень тяжести по шкале NEWS 1–6 баллов.

Критерии исключения: острый респираторный дистресс-синдром взрослых, рентгенологическая стадия пневмонии КТ4, сепсис, частота дыхания  $\geq 30$  дых./мин, насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ )  $\leq 91\%$ , хронические интоксикации в анамнезе, признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, которое, по мнению исследователя, могло бы препятствовать участию пациента в исследовании.

В соответствии с дизайном исследования в первый день до включения в исследование (Визит 1, День 1) и на 8-й день после окончания инфузионной терапии (Визит 2, День 8) исследовались следующие параметры:

- основные клинические симптомы (лихорадка, кашель, миалгия, головная боль, слабость) по визуально-аналоговым шкалам, где по субъективным ощущениям пациента 0 баллов соответствовал отсутствию симптома, 1 балл – легкой степени его проявления, 2 балла – умеренной степени, 3 балла – тяжелой, 4 балла – очень тяжелой степени выраженности;
- степень тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 по шкале NEWS [7];
- общий статус пациента по шкале ВОЗ [8];
- лабораторные исследования: общий анализ крови, С-реактивный белок, ферритин, железо, креатинин, лактат-дегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), антистрептолизин (АСЛ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), тропонин I, NT-проBNP, Д-димер, коагулограмма, супероксиддисмутаза в сыворотке крови;

Таблица 1. Сравнение исходных характеристик группы пациентов, получавших Мексидол®, с группой контроля  
 Table 1. Comparison of baseline characteristics between patients receiving Mexidol® and controls

| Показатели / Parameter  | Общая группа / All patients<br>(n = 62) | Мексидол® / Mexidol®<br>(n = 31) | Контроль / Control<br>(n = 31) | p     |
|---|---|----------------------------------|--------------------------------|-------|
| Возраст, годы / Age, years  | 59,0 (49,0; 66,3)                       | 58,0 (57,0; 64,5)                | 51,0 (35,0; 67,0)              | 1,000 |
| Мужчины, n (%) / Males, n (%)   | 29 (47)                                 | 15 (48)                          | 14 (45)                        | 0,799 |
| Вес, кг / Weight, kg  | 84,0 (71,0; 96,5)                       | 80,0 (70,0; 110,0)               | 74,0 (60,0; 88,0)              | 0,702 |
| Длительность заболевания, дни / Disease duration, days                        | 6 (5; 8)                                | 6 (5; 10)                        | 6 (5; 7)                       | 0,799 |
| Шкала NEWS, баллы / NEWS score  | 3 (1; 4)                                | 3 (2; 5)                         | 2 (1; 3)                       | 0,014 |
| Шкала ВОЗ, баллы / WHO score  | 4 (3; 4)                                | 4 (3; 4)                         | 4 (3; 4)                       | 1,000 |
| Лихорадка, баллы / Fever, score   | 2,0 (1,0; 3,0)                          | 2,0 (1,0; 2,5)                   | 1,0 (0; 2,0)                   | 0,120 |
| Кашель, баллы / Cough, score  | 2,0 (1,0; 3,0)                          | 2,0 (2,0; 2,5)                   | 2,5 (2,0; 3,0)                 | 1,000 |
| Миалгия, баллы / Myalgia, score   | 0 (0; 0)                                | 0 (0; 1,5)                       | 0,5 (0; 1,0)                   | 0,761 |
| Слабость, баллы / Fatigue, score  | 3,0 (2,0; 3,0)                          | 3,0 (2,0; 3,0)                   | 3,0 (1,0; 3,0)                 | 0,090 |
| Головная боль, баллы / Headache, score  | 1,0 (0; 2,0)                            | 1,0 (0; 1,5)                     | 0,5 (0; 1,0)                   | 1,000 |
| ЧСС, уд/мин / HR, beats/min   | 82 (74; 89)                             | 82 (70; 90)                      | 82 (75; 88)                    | 1,000 |
| САД, мм рт.ст. / SBP, mm Hg   | 123 (116; 130)                          | 126 (120; 131)                   | 121 (114; 127)                 | 0,042 |
| ДАД, мм рт.ст. / DBP, mm Hg   | 76 (70; 83)                             | 78 (69; 85)                      | 74 (70; 78)                    | 0,160 |
| Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L   | 130 (121; 139)                          | 137 (136; 146)                   | 125 (122; 128)                 | 0,805 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / White blood cells, $\times 10^9/\text{L}$ | 5,7 (4,7; 6,8)                          | 5,5 (4,5; 5,6)                   | 5,6 (3,1; 8,0)                 | 0,784 |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$       | 1,5 (0,9; 6,7)                          | 1,0 (1,0; 11,5)                  | 1,1 (1,0; 1,1)                 | 0,799 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / Platelets, $\times 10^9/\text{L}$        | 221 (168; 271)                          | 241 (167; 272)                   | 218 (171; 259)                 | 1,000 |
| Стадия пневмонии по КТ / Stage of pneumonia (according to CT)                 | 2 (1; 2)                                | 2 (2; 2)                         | 2 (1; 2)                       | 0,506 |
| Кислородотерапия, л/мин / Oxygen therapy, L/min                               | 0 (0; 5)                                | 3 (0; 5)                         | 0 (0; 3)                       | 0,127 |

ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление;  
 САД – диастолическое артериальное давление; КТ – компьютерная томография.  
 HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; CT – computed tomography.

• КТ органов грудной полости для определения рентгенологической стадии инфекции COVID-19;

• частота развития нежелательных явлений, а также побочных эффектов противовирусной терапии.

На Визите 1 в День 1 пациентов рандомизировали в 2 группы методом конвертов (при включении врач-исследователь присваивал пациенту один из серии пронумерованных и запечатанных конвертов, в каждом из которых был указан один из сравниваемых видов лечения). После этого пациенты 1-й группы получали инфузионно препарат Мексидол® в дозе 500 мг, разведенной на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия, двукратно в сутки внутривенно капельно в течение 90 мин на протяжении 7 дней. Пациенты 2-й группы в течение 7 дней получали инфузию 200 мл изотонического раствора хлорида натрия без активного действующего вещества двукратно в сутки внутривенно капельно в течение 90 мин.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 23 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Характер распределения данных определяли по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой. В связи с ненормальным распределением данных результаты приведены в виде медиан и распределения по нижнему и верхнему квартилям (межквартильные интервалы). Достоверность различий анализировали с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок и критерия Вилкоксона для связанных выборок. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовался критерий Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$ .

Медиана возраста пациентов с подтвержденной лабораторно и рентгенологически новой коронавирусной инфекци-

ей COVID-19 составила 59 лет, 47% были мужчинами. Длительность заболевания на момент госпитализации колебалась в среднем от 5 до 8 дней. В среднем пациенты госпитализировались на 6-й день развития заболевания. Характеристика обследованной выборки представлена в табл. 1.

Степень тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 по шкале NEWS у пациентов, получавших Мексидол®, оказалась несколько выше, чем в группе контроля (табл. 2). Также пациенты отличались по исходному уровню систолического артериального давления (САД), который в целом соответствовал нормальным значениям в обеих группах. По остальным клинико-демографическим, лабораторным и инструментальным параметрам группы сравнения были сопоставимы.

По сравнению с группой контроля у пациентов, получавших терапию Мексидолом, отмечались достоверно более выраженное снижение температуры тела, тенденция к более

Таблица 2. Сравнение исходных клинических показателей и величины их изменения через 7 дней лечения между группой пациентов, получавших Мексидол, и группой контроля  
 Table 2. Comparison of baseline clinical parameters and the magnitude of their changes after 7 days of treatment between patients receiving Mexidol and controls

| Показатели / Parameter                       | Мексидол® / Mexidol®<br>(n = 31) | Контроль / Control<br>(n = 31) | p     |
|--|----------------------------------|--------------------------------|-------|
| Температура, С° / Body temperature, С°       | 38,2 (37,0; 38,9)                | 37,0 (36,8; 37,9)              | 0,011 |
| $\Delta$ , С°                                | -1,2 (-2,2; -0,4)                | -0,4 (-0,9; -0,1)              | 0,003 |
| ЧД, дых./мин / RR, breaths/min               | 19,0 (17,0; 20,0)                | 17,0 (17,0; 18,5)              | 0,075 |
| $\Delta$ , дых./мин / $\Delta$ , breaths/min | -1,0 (-3,0; 1,0)                 | 0 (-1,5; 1,0)                  | 0,096 |
| Одышка, баллы / Shortness of breath, score   | 2,0 (1,0; 2,0)                   | 1,0 (0; 2,0)                   | 0,124 |
| $\Delta$ , баллы / $\Delta$ , score          | -0,5 (-2,0; 1,0)                 | 0 (-1,0; 0)                    | 0,164 |
| SpO <sub>2</sub> , %                         | 93 (92; 95)                      | 94 (93; 97)                    | 0,115 |
| $\Delta$ , %                                 | 2,0 (0; 4,0)                     | 1,0 (-1,0; 3,5)                | 0,702 |

ЧД – частота дыхания.  
 RR – respiratory rate

**Таблица 3. Сравнение исходных лабораторных показателей и величины их изменения через 7 дней лечения между группой пациентов, получавших Мексидол®, и группой контроля**  
*Table 3. Comparison of baseline laboratory parameters and the magnitude of their changes after 7 days of treatment between patients receiving Mexidol® and controls*

| Показатели / Parameter                                   | Мексидол® / Mexidol® (n = 31) | Контроль / Control (n = 31) | p     |
|--|-------------------------------|-----------------------------|-------|
| Супероксиддисмутаза, нг/мл / Superoxide dismutase, ng/mL | 0,69 (0,35, 1,10)             | 0,84 (0,37, 1,39)           | 0,49  |
| Δ, нг/мл / Δ, ng/mL                                      | 0,07 (-0,17; 0,32)            | -0,26 (-0,85, 0,53)         | 0,278 |
| Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL                        | 608 (492; 779)                | 429 (297; 683)              | 0,10  |
| Δ, нг/мл / Δ, ng/mL                                      | -34 (-138; 94)                | 2 (-157; 96)                | 0,86  |
| Железо, мкмоль/л / Iron, μmol/L                          | 2,8 (2,0; 3,5)                | 2,9 (1,6; 6,5)              | 0,512 |
| Δ, мкмоль/л / Δ, μmol/L                                  | 2,4 (0,9; 5,7)                | 3,3 (-0,3; 6,6)             | 0,938 |
| Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/mL                          | 201 (147; 376)                | 180 (76; 401)               | 0,387 |
| Δ, нг/мл / Δ, ng/mL                                      | 125 (0; 512)                  | 179 (62; 344)               | 0,994 |
| С-реактивный белок, мг/мл / C-reactive protein, mg/mL    | 65 (37; 96)                   | 38 (23; 78)                 | 0,157 |
| Δ, мг/мл / Δ, mg/mL                                      | -54 (-91; -15)                | -25 (-67; -10)              | 0,09  |
| Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L                 | 88,0 (78,1; 113,0)            | 83,0 (76,1; 92,5)           | 0,155 |
| Δ, мкмоль/л / Δ, μmol/L                                  | -5,6 (-15,5; -0,44)           | 1,0 (-7,7; 8,5)             | 0,031 |

выраженному урежению частоты дыхания и уменьшению выраженности одышки.

При анализе динамики лабораторных изменений отмечено, что в группе пациентов, получавших Мексидол®, концентрация супероксиддисмутазы практически не изменилась, в то время как в группе контроля наблюдалась тенденция к ее снижению (табл. 3).

Через 7 дней инфузионной терапии в группе Мексидола снижение С-реактивного белка было в 2,2 раза больше, чем в группе контроля ( $p = 0,09$ ). Также терапия Мексидолом способствовала снижению креатинина, а в группе контроля его уровень слегка увеличился, что привело к статистически значимым отличиям ( $p = 0,031$ ). Выявлена тенденция к более быстрому снижению ферритина в группе терапии Мексидолом.

Анализировались уровни гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, ЛДГ, ГГТП, АСЛ, АЛТ, тропонина I, NT-proBNP, Д-димера, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, однако достоверной динамики между группами активного лечения и контроля не выявлено

Нежелательных явлений не было зарегистрировано ни в группе активного лечения, ни в контрольной группе. Также не отмечено наступления летальных исходов.

Пациенты с инфекцией COVID-19 имеют более высокий риск развития воспалительных реакций, связанных с фатальными респираторными осложнениями. Генез поражения легочной ткани активно обсуждается в литературе, предполагается значительный вклад активации провоспалительных цитокинов в воспаление и последующее фибрирование нижних отделов респираторного тракта [9]. Механизмы, которыми РНК-содержащие вирусы приводят к активации оксидативного стресса, различны, основным является повышение продукции активных форм кислорода на фоне митохондриальной дисфункции, значительно облегчающей про-

никновение вируса в клетку, а также активация синтеза оксида азота, что повышает продукцию окисляющего пероксинитритного радикала [10]. Для тяжелого течения инфекции COVID-19 характерно развитие «цитокинового шторма» с выбросом интерлейкинов Ил-2, Ил-6, Ил-7, фактора некроза опухоли, развитием чрезмерной воспалительной реакции, сопровождающейся цитопенией, гиперферритинемией, что, в свою очередь, активирует реакцию Фентона ( $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{2+} + HO \cdot + HO \cdot$ ), повышая продукцию активных форм кислорода [11, 12]. Повышение концентрации свободного ферритина происходит из-за связывания коронавируса молекул железа, которые соединяют кислород с молекулой гемоглобина, что приводит к нарушению насыщения гемоглобина кислородом и циркуляции железа в виде свободных форм. Считается, что в патогенезе органических поражений при инфекции COVID-19 гиперферритинемия имеет особое значение, не только отражая острую фазу противовоспалительной реакции, но и играя ключевую провоспалительную роль, повышая концентрацию свободных радикалов [13]. Существует предположение, что добавление к схемам лечения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, антиоксидантов может блокировать свободные радикалы, образовавшиеся на фоне значительной гиперферритинемии [13]. Восстановление свободнорадикального профиля представляет собой одну из потенциальных мишеней в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

К настоящему времени инициирован ряд исследований, посвященных роли антиоксидантов в лечении данной инфекции, причем отчетливо выделяются три основные направления поисковых работ – восполнение дефицита естественных антиоксидантов (витамин С, D, E, цинк, глутатион), коррекция продукции оксида азота, а также нейтрализация активных форм кислорода. Shanghai Expert Panel опубликовали результаты нерандомизированного исследования, в котором добавление к терапии витамина С в больших дозах (10–20 г/сутки) внутривенно сопровождалось улучшением индекса оксигенации у пациентов с умеренной/тяжелой формой заболевания COVID-19 [14]. В настоящее время витамин С включен рядом экспертов в алгоритмы лечения коронавирусной инфекции [15].

Благоприятное влияние на течение вирусной инфекции могут оказывать препараты, влияющие на факторы транскрипции, участвующие в стимуляции ферментов антиоксидантного ответа (Nrf2, Nrf2/ARE), такие как витамин D, мелатонин, сульфорафан, ресвератрол [16, 17]. В ретроспективном анализе, выполненном в Индонезии, обнаружена взаимосвязь низкого уровня витамина D, как одного из ключевых регуляторов системного воспаления, оксидативного стресса и митохондриального дыхания, и более высокой смертности у пожилых пациентов [18]. В настоящее время инициировано несколько десятков проспективных исследований применения витамина D в профилактике и комплексном лечении пациентов с COVID-19 [19]. Международные эксперты пока осторожно высказываются о включении или невключении витамина D в алгоритмы ведения пациентов с коронавирусной инфекцией из-за дефицита доказательной базы [20].

Изучение эффекта добавления антиоксиданта в терапевтические схемы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 послужило целью данного исследования. Эффекты препарата ранее изучены у пациентов с респираторными инфекциями и экзогенными интоксикациями. Прямая антирадикальная активность Мексидола продемонстрирована в экспериментальных исследованиях, где препарат применялся в режиме монотерапии с целью супрессии оксидативного стресса после отравления [21]. Небольшие пилотные клинические исследования позволяют предположить возможное благоприятное влияние препарата Мексидол в составе комплексной терапии на течение инфекционно-воспалительного процесса, снижая выраженность эндогенной интоксикации, в частности, при гнойных поражениях мягких тканей лица и шеи [22, 23].

При изучении роли препарата Мексидол® в эффективности терапии респираторных инфекций Павелкина В.Ф. с соавт. выявили способность Мексидола уменьшать степень эндогенной интоксикации, выраженность клинических симптомов интоксикационного синдрома (общая слабость, головная боль, температура тела) у пациентов с различной инфекционной патологией; предотвращать ухудшение соматического статуса и когнитивных функций, а также снижать риск острых сердечно-сосудистых событий после перенесенного ОРВИ, особенно у лиц пожилого возраста и у пациентов с сочетанной патологией [24].

В нашем исследовании на фоне применения препарата Мексидол® отмечены достоверно более быстрый регресс лихорадки, тенденция к более быстрому снижению выраженности одышки, острофазовых белков (ферритина, С-реактивного белка), а также к поддержанию стабильного уровня антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы по сравнению с группой контроля, где наблюдалась тенденция к его снижению. Таким образом, добавление Мексидола в терапию позволило, как минимум, сохранить внутреннюю систему антиоксидантной защиты на исходном уровне. Отмечалось более выраженное снижение концентрации креатинина в группе Мексидола по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте Мексидола у больных с коронавирусной инфекцией. Профиль безопасности терапии Мексидолом сопоставим с группой контроля. Для изучения тонких механизмов влияния препарата Мексидол® на течение инфекционного процесса требуется проведение дополнительных исследований, включающих методы молекулярного моделирования. В выполненных ранее исследованиях продемонстрировано, что препараты, одобренные для лечения COVID-19, обладают различным потенциалом связывания с основной протеазой вируса Sars-CoV-2: препараты, относящиеся к витаминной группе В, заняли четвертую и шестую позицию, наряду с противовирусными средствами, что предполагает потенциальное расширение показаний для этих препаратов и включение их в перечень средств для лечения COVID-19 [25].

Данное исследование являлось пилотным, ограничением можно считать небольшой размер выборки, а также краткость лечебного периода, связанная с выпиской пациентов на амбулаторное наблюдение и соблюдением карантинных мероприятий. Степень эффективности антиоксидантного

препарата во многом зависит от тяжести течения инфекционного процесса. Согласно критериям в нашем исследовании не предполагалось включение наиболее тяжелой категории пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что, вероятно, не позволило в полной мере оценить потенциал препарата. Тем не менее мы наблюдали отчетливый регресс клинической симптоматики именно в группе активного вмешательства. Необходимо продолжение научного поиска в отношении эффектов Мексидола в составе комплексной терапии пациентов с респираторными инфекциями, в частности с инфекцией COVID-19.

### Заключение

Благодаря мультимодальному механизму действия, включающему антигипоксикантный, антиоксидантный, противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффекты, терапия Мексидолом может оказывать воздействие на основные звенья патогенеза COVID-19, положительно влияя на клинические проявления и выраженность лабораторно-воспалительного синдрома у пациентов с SARS-Cov-2.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

### Financial support

No financial support has been provided for this work.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

### Литература / References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report–108; WHO: Geneva, Switzerland, 2020. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507-covid-19-sitrep-108.pdf?sfvrsn=44cc8ed8\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507-covid-19-sitrep-108.pdf?sfvrsn=44cc8ed8_2)
2. Checconi P, De Angelis M, Marcocci ME, Fraternali A, Magnani M, Palamara AT, et al. Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 8;21(11):4084. DOI: 10.3390/ijms21114084
3. Воронина ТА. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020;18(2):97-102. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102 / Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18(2):97-102. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102 (In Russian).
4. Шулькин АВ, Филимонова АА. Роль свободнорадикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия*. 2020;5:187-194. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.187-194 / Schulkin AV, Filimonova AA. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Therapy*. 2020;5:187-194. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.187-194 (In Russian).

5. Bellavite P, Donzelli A. Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits. *Antioxidants* (Basel). 2020 Aug 13;9(8):742. DOI: 10.3390/antiox9080742
6. Описание изобретения к патенту RU (11) 2 739 212 (13) C1. Адрес: [https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2739212&TypeFile=html](https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2739212&TypeFile=html) / Описание изобретения к патенту RU (11) 2 739 212 (13) C1. Available at: [https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2739212&TypeFile=html](https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2739212&TypeFile=html) (In Russian).
7. Временные методические рекомендации Минздрава РФ от 08.05.2020. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). / Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava FR ot 08.05.2020. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). (In Russian).
8. Novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. WHO R&D Blueprint, February 18, 2020, Geneva, Switzerland.
9. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020 Apr;10(2):102-108. DOI: 10.1016/j.jpah.2020.03.001
10. Camini FC, da Silva Caetano CC, Almeida LT, de Brito Magalhães CL. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Arch Virol.* 2017 Apr;162(4):907-917. DOI: 10.1007/s00705-016-3187-y
11. Smith RE, Ozben T, Saso L. Modulation of Oxidative Stress: Pharmaceutical and Pharmacological Aspects 2018. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jul 3;2019:6380473. DOI: 10.1155/2019/6380473
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Şahin M. The use of antioxidants against high ferritin-induced oxidation in COVID-19 patients: a biochemical approach. *Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1613-1615. DOI: 10.1007/s11739-020-02488-9
14. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020 Mar;5:100028. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100028
15. High-dose vitamin C (PDQ®) Health professional version. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq>
16. Ahmadi Z, Ashrafizadeh M. Melatonin as a potential modulator of Nrf2. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020 Feb;34(1):11-19. DOI: 10.1111/fcp.12498
17. Marinella MA. Iodomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2020 Sep;74(9):e13535. DOI: 10.1111/ijcp.13535
18. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. *SSRN Electron. J.* 2020
19. [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
20. COVID-19 Treatment Guidelines Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-d>
21. Мышкин ВА, Фасхутдинов ШФ, Срубиллин ДВ, Еникеев ДА, Катаев ВА, Савлуков АИ, и др. Антиоксидантные эффекты тонарола, мексидола, оксиметилурацила, тиазозола и атропина при острой интоксикации карбофосом. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2008;5:83-86. / Myshkin VA, Faskhutdinov ShF, Srubililn DV, Enikeev DA, Katayev VA, Savlukov AI, et al. Antioxidants effects tonarol, mexidol, oximethyluracil, thietazol and atropin in acute intoxication by malathion. *Bashkortostan Medical Journal.* 2008;5:83-86. (In Russian).
22. Богатов ВВ, Бурова НМ. Влияние препарата Мексидол на уровень эндогенной интоксикации при гнойно-деструктивных заболеваниях области головы и шеи. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2010;9(2):27-29. / Bogatov VV, Burova NM. The influence of "Mexidol" on the level of endogenous intoxication in purulent-destructive diseases of the head and neck. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2010;9(2):27-29. (In Russian).
23. Химич ИВ, Хлыбов ВС, Кирпичников МВ, Подольский ВВ. Влияние антиоксиданта Мексидол на клиническое течение фурункула лица в стадии абсцедирования. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2011;4(32):45-47. / Khimich IV, Khlybov VS, Kirpichnikov MV, Podolsky VV. Impact of "Mexidole" antioxidant on clinical progress of patients with abscessed furuncle. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2011;4(32):45-47. (In Russian).
24. Павелкина ВФ. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии. Автореф. дисс... докт. мед. наук. Москва, 2010. / Pavelkina VF. Kliniko-patogeneticheskie aspekty endogennoi intoksikatsii i ee korrektsiya pri zabolovaniyakh virusnoi i bakterial'noi etiologii. Avtoref. diss... dokt. med. nauk. Moskva, 2010. (In Russian).
25. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci.* 2020 Jun 15;251:117627. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117627

#### Информация о соавторах:

Казахмедов Эльдар Рамидинович, аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С.Моисеева Российского университета дружбы народов (РУДН)  
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
E-mail: dr\_kazakhmedov@mail.ru

Алексеева Мария Владимировна, ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С.Моисеева Российского университета дружбы народов (РУДН)  
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
E-mail: alekseeva.mari.vi@yandex.ru

Ежова Людмила Георгиевна, врач-эксперт городской клинической больницы им. В.В.Виноградова  
Адрес: 117292, Москва, ул. Вавилова, 61  
E-mail: ezhovalg@mail.ru

Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С.Моисеева Российского университета дружбы народов (РУДН)  
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Телефон: (499) 134-8306  
E-mail: zkobalava@mail.ru

#### Information about co-authors:

Eldar R. Kazahmedov, graduate student of the V.S.Moiseev Internal Diseases Department with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN)  
Address: 6 Miklouho-Maclay str., Moscow, 117198, Russian Federation  
E-mail: dr\_kazakhmedov@mail.ru

Maria V. Alekseeva, Resident of the V.S.Moiseev Internal Diseases Department with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN)  
Address: 6 Miklouho-Maclay str., Moscow, 117198, Russian Federation  
E-mail: alekseeva.mari.vi@yandex.ru

Lyudmila G. Ezhova, physician of the V.V.Vinogradov City Clinical Hospital  
Address: 61 Vavilova str., Moscow, 117292, Russian Federation  
E-mail: ezhovalg@mail.ru

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the V.S.Moiseev Internal Diseases Department with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN)  
Address: 6 Miklouho-Maclay str., Moscow, 117198, Russian Federation  
Phone: (499) 134-8306  
Email: zkobalava@mail.ru

# МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



## МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ<sup>1</sup>

-  Референтный (оригинальный) препарат<sup>2</sup>
-  Противоишемическое действие, антигипоксанта́нный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
-  Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев<sup>6, 7, 8, 9</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020 Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, [www.gls.rsmnizdrav.ru](http://www.gls.rsmnizdrav.ru), на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Позорель В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020 9. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармацевтики в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020  
Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г.  
Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.  
ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

**ООО «ВЕКТОРФАРМ»**  
дистрибьютор лекарственных препаратов  
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

 **ФАРМАСОФТ**