

Возможность применения препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма»

Цветов В. М.¹, Киселёв Ю. Ю.², Мирзаев К. Б.³, Сычёв Д. А.³

¹ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Нет данных о клинической эффективности препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, при «цитокиновом шторме», в т. ч. у больных с COVID-19. Не найдены протоколы запланированных или проводимых в настоящее время клинических исследований препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия при COVID-19. Применение препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, в лечении COVID-19 возможно исключительно в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; аминодигидрофталазиндион натрия; COVID-19; цитокиновый шторм

Для цитирования:

Цветов В.М., Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма» // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.4-7. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7

Current and future use of aminodihydrophthalazindione sodium in patients with COVID-19, including for «cytokine storm» therapy

Tsvetov VM¹, Kiselev YuYu², Mirzaev KB³, Sychev DA³

¹ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. There are no data on the clinical efficacy of the preparation containing sodium aminodihydrophthalazindione in «cytokine storm», including in patients with COVID-19. Protocols of planned or ongoing clinical trials of a preparation containing sodium aminodihydrophthalazindione at COVID-19 have not been found. The use of sodium aminodihydrophthalazindione in the treatment of COVID-19 is possible only in clinical trials.

Keywords: coronavirus; aminodihydrophthalazindione sodium; COVID-19; cytokine storm

For citations:

Tsvetov VM, Kiselev YuYu, Mirzaev KB, Sychev DA. Current and future use of aminodihydrophthalazindione sodium in patients with COVID-19, including for «cytokine storm» therapy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:4-7. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7

Введение

Лекарственный препарат Галавит (Galavit) не имеет международного непатентованного наименования (МНН) или присвоенного кода анатомо-терапевтической классификации ВОЗ. Химическое наименование — аминодигидрофталазиндион натрия (aminodihydrophthalasindionum sodium) [1]. В инструкции (Р N000088/02, 2011) приведены следующие основные характеристики механизма дей-

ствия [1] препарата «способность воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток», «нормализация антителообразования», «ингибирование (...) избыточного синтеза провоспалительных цитокинов», «снижение уровня аутоагрессии», «повышение неспецифической резистентности организма». Раздел показаний для внутримышечной формы включает заболевания нервной, пищеварительной, урогенитальной систем, вирусные и бактериальные инфекции различных

локализаций, хирургические инфекции, абстинентные и астенические состояния, кроме того «повышение физической работоспособности». Также указано следующее показание: «профилактика гриппа и острых респираторных инфекций» [1]. С учётом наличия в инструкции препарата указаний на «ингибирование (...) избыточного синтеза провоспалительных цитокинов» обсуждается предположительная эффективность при «цитокиновом шторме» при COVID-19.

Возможность применения при COVID-19. Возможная эффективность при цитокиновом шторме

Цитокиновый шторм — каскадное неконтролируемое увеличение уровня цитокинов в крови, которое может привести к избыточному иммунному ответу, повреждению органов и тканей [2]. Установлено, что при COVID-19 также происходит лимфогистиоцитоз, что ведёт к цитокиновому шторму, впоследствии — к полиорганной недостаточности [3]. В 50 % случаев при этом развивается острый респираторный дистресс-синдром [3]. В доклинических исследованиях препарата, содержащего аминоксигидрофталазиндион натрия, при экспериментальном атеросклерозе было выявлено увеличение уровня цитокинов IL-1 β , IFN- γ и IL-10 в сыворотке крови крыс (10 крыс в группе приёма препарата сравнивались другими группами) с гиперлипидемией и артериальной гипертензией [4]. На животных моделях (10 крыс в группе приёма препарата сравнивались другими группами) распространённого перитонита показано, что препарат, содержащий аминоксигидрофталазиндион натрия, способствует снижению уровня ИЛ-6 начиная с 5 суток при внутримышечном введении 1 раз в день в течение 10 суток [5].

Анализ клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

На 27 апреля 2020 года, на ресурсах <https://clinicaltrials.gov>, <https://apps.who.int/trialsearch/> и <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> по препарату, содержащему аминоксигидрофталазиндион натрия, не зарегистрировано ни одного запланированного клинического исследования.

Не обнаружено каких-либо упоминаний на предмет включения препарата, содержащего аминоксигидрофталазиндион натрия, в схемы лечения COVID-19 в клинических руководствах и протоколах ведения пациентов в различных странах мира. Методические рекомендации МЗ РФ по профилактике и лечению COVID-19 (6-й пересмотр) также не содержат упоминания препарата, содержащего аминоксигидрофталазиндион натрия.

При анализе литературы обнаружены репринты 5 исследований, которые включали оценку IL-1 и IL-6 на фоне применения препарата, содержащего аминоксигидрофталазиндион натрия [6—10]. Во всех найденных исследованиях отсутствовала группа плацебо, число пациентов было ограниченным. Исследование влияния препарата на цитокиновый профиль проводилось в том числе при рассеянном склерозе (по 10 пациентов в группе приёма препарата и контрольной группе) — было показано снижение выработки IL-4, IL-10, TNF [11], тяжёлой ХОБЛ (по 24 и 22 пациента в основной и контрольной группе) — было показано снижение выработки TNF- α , IL-1 β , IL-6 [12], и при других состояниях.

При анализе литературы было обнаружено 2 исследования по применению препарата, содержащего аминоксигидрофталазиндион натрия, при ОРВИ и гриппе. В исследовании по комплексной терапии гриппа [13] 45 человек были рандомизированы в две группы (20 и 25 человек). Обе группы получали симптоматическую терапию, а экспериментальная группа дополнительно получала препарат, содержащий аминоксигидрофталазиндион натрия. В исследование включались пациенты с лёгкой и средней тяжестью заболевания на ранних сроках болезни (до 5-го дня заболевания). В исследовании контролировали различные показатели (общий анализ крови, симптомы), динамика IL-1 и IL-6 не оценивалась. Второе исследование [14] — изучение профилактического влияния препарата, содержащего аминоксигидрофталазиндион натрия, при ОРВИ и гриппе. Исследование носило характер эпидемиологического наблюдения, применяли препарат, содержащий аминоксигидрофталазиндион натрия, на фоне вакцинации против гриппа. В данном исследовании не оценивали IL-1 и IL-6.

В базе научных публикаций MEDLINE касательно препарата, содержащего аминоксигидрофталазиндион натрия, найдено 23 публикации. Из них 1 исследование расценивается как рандомизированное контролируемое. В данном исследовании [15] изучали эффективность терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в сочетании с препаратом, содержащим аминоксигидрофталазиндион натрия. Пациенты были рандомизированы на 2 группы по 30 пациентов. В контрольной группе проводилась стандартная антибактериальная терапия. В группе лечения пациенты получали препарат, содержащий аминоксигидрофталазиндион натрия, в сочетании со стандартной терапией. Согласно публикации, было достигнуто уменьшение боли, урежение мочеиспускания, в группе пациентов, получавших препарат, содержащий аминоксигидрофталазиндион натрия, было отмечено более выраженное снижение уровня IL-1, IL-6, TNF- α и CRP. В течение 3 месяцев наблюдения в контрольной группе было 2 рецидива, в группе лечения не было рецидивов (10 %). Данное исследование было проведено на базе одного центра, «ослепления» не проводилось.

Оценка безопасности

При анализе информации по безопасности препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, была найдена следующая информация. В 2001 году рабочая группа Швейцарской лиги против рака оценила препарат, содержащий аминодигидрофталазиндион натрия, на предмет использования в онкологии и высказалась об отсутствии оснований к его применению, а также обратила внимание на «сходство действующего вещества препарата с люминолом, который имеет аллергогенный потенциал и, согласно швейцарскому законодательству, должен утилизироваться как токсичная субстанция» [16]. В инструкции препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, в разделе «Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата» указано: «в редких случаях возможны аллергические реакции» [1]. Публикаций по токсикологическому исследованию аминодигидрофталазиндиона натрия найти не удалось. Были найдены публикации по токсикологическому исследованию люминола, схожего по химическому строению с аминодигидрофталазиндионом натрия. Пероральная доза LD₅₀ люминола у крыс составляет >500 мг/кг [17]. На животных моделях наблюдались следующие нежелательные побочные реакции: усиление диуреза и натрийуреза и снижение артериального давления у собак после однократного внутривенного введения дозы 2,5 мг [17]. В дозах 250—1000

мкМ люминола значительно увеличивает частоту кроссинговера (во время S-фазы и в присутствии бромдезоксисуридина) в культуре клеток китайского хомячка V79 *in vitro* [17], что может говорить о потенциальной мутагенности и канцерогенности люминола при проведении исследований на животной модели.

Заключение

1. Нет данных о клинической эффективности препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, при «цитокиновом шторме», в т. ч. у больных с COVID-19. Не найдены протоколы запланированных или проводимых в настоящее время клинических исследований препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия при COVID-19.
2. Применение препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, в лечении COVID-19 возможно в рамках клинических исследований в соответствии с действующими нормативными документами и этическими нормами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Цветов В.М. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4584fc-97b7-4b9c-8b45-c94f423d942a&t=
2. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):517-528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8
3. 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
4. Турмова Е.П., Григорюк А.А., Бычков Е.А., Маркелов Е.В., Чикалов И.В. Изучение применения иммуномодулятора «Галавит» при экспериментальном атеросклерозе // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* — 2012. — Т.85. — № 3. — С.323-326. [Turmova EP, Grigoryuk AA, Bichkov EA, Markelova EV, Chihkalovets IV. Studying of application immunomodulator «Galavit» at experimental atherosclerosis. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS.* 2012;85(3):232-326. (In Russ).]
5. Артюшкова Е.Б., Блинков Ю.Ю., Фролова О.Г. и др. Экспериментальное обоснование комбинированного использования препаратов Мексикор® и Галавит® при распространённом перитоните // *Современные проблемы науки и образования.* — 2017. — №6. [Artyushkova EB, Blinkov YuYu, Frolova OG et al. Experimental basis for the combined use of Mexicor® and Galavit® in the diff used peritonitis. *Modern problems of science and education.* 2017;(6). (In Russ).] URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27334> (дата обращения: 28.04.2020).
6. Ярмолинская М.И. и др. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит» в терапии наружного генитального эндометриоза // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов.* — 2008. — №4. — С.29-30. [Yarmolinskaya MI et al. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya immunomodulyatora «Galavit» v terapii naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *ZHurnal Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov.* 2008;(4):29-30. (In Russ).]
7. Царегородцева М.В. Прогностически значимые инфекционные факторы в формировании аутоиммунного оофорита при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза // *Вестник последипломного медицинского образования.* — 2011. — №4. — С.1-7. [Tsaregorodtseva MV. Prognosticheski znachimye infekcionnye faktory v formirovani autoimmunного ooforita pri hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevaniyah organov malogo taza. *Vestnik posle diplomnogo medicinskogo obrazovaniya.* 2011;(4):1-7. (In Russ).]
8. Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В. Роль иммунокорригирующего влияния галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2011. — Т.11. — №3. — С.17-20. [Serov VN, Tsaregorodtseva MV, Koroleva AV. Role of the immunomodulatory effect of Galavit in the treatment of patients with chronic small pelvic inflammatory diseases of chlamydial genesis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2011;11(3):17-20. (In Russ).]
9. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // *PMЖ.* — 2013. — Т.21. — №1. — С.31-38. [Prilepskaya VN, Bebneva TN. Effektivnost' immunomodulyatora Galavita v lechenii vospalitel'nyh zabolevaniy organov malogo taza. *RMJ.* 2013;21(1):31-38. (In Russ).]
10. Казеко Н.И. и др. Иммуномодулирующая терапия вторичного хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни // *Медицинская наука и образование Урала.* — 2017. — Т.18. — №2. — С.33-38. [Kazeko NI et al. Immunomodulatory therapy of secondary chronic pyelonephritis in urolithiasis. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2017;18(2):33-38. (In Russ).]
11. Тринитатский Ю.В. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора «Галавит» при лечении рассеянного склероза // *Лечащий врач.* — 2003. — №6. — С.27-30. [Trinitatsky YuV. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' immunomodulyatora «Galavit» pri lechenii rasseyannogo skleroza. *Lechaschi Vrac.* 2003;(6):27-30. (In Russ).]
12. Покровский А.В., Мхитарова Л.А., Царёв В.Н. Прогностическое значение провоспалительных цитокинов при ингаляционном применении галавита в комплексном лечении ХОБЛ // *Вестник ДГМА.* — 2014. — Т.10. — №1. — С.19-23. [Pokrovskiy AV, Mkhitarova LA, Tsarevt VN. Predictive value of pro-inflammatory cytokines when determining indications for applying Galavit inhalation in complex treatment of COPD. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy.* 2014;10(1):19-23. (In Russ).]
13. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит в комплексной терапии гриппа // *Клиницист.* — 2012. — №2. [Sologub TV, Osinovets OY. Using immunomodulating drug galavit in treatment of influenza. *Klinicist.* 2012;(2). (In Russ).]
14. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит // *PMЖ.* — 2013. — №3. — С.144. [Sologub TV, Osinovets OY. Immunomodulatory v kompleksnoj terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniya preparata Galavit. *RMJ.* 2013;(3):144. (In Russ).]
15. Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA. Efficiency of Immunomodulators for Complex Therapy of Chronic Recurrent Cystitis in Women. *Urologia.* 2019;(2):9-14
16. <https://www.liguecancer.ch/fachpersonen/literatur/komplementaermedizin/publikationen/dokumentationen-fuer-fachpersonen/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/galavit-cancer-immunotherapy.pdf>
17. The National Toxicology Program. Luminol [521-31-3] Review of Toxicological Literature. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/luminol_508.pdf

Материал подготовлен: 28.04.2020 г.