УДК 616-08-035:616.24-002.17:615.32:615.276 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.144.210146

Розробка технології лікування COVID-19-асоційованої пневмонії лікарськими препаратами, що містять флавоноїд кверцетин

І.А. Зупанець[1], О.А. Голубовська[2], В.С. Копча[3], Л.В. Мороз[4], О.О. Тарасенко[1], Н.П. Безугла[1], М.Ф. Пасічник[5], С.О. Карабиньош[6], Г.В. Максимчук[7], О.Я. Кобринська[8], Д.І. Шульга[9], Д.М. Гарбуз[9], Р.С. Морочковський[10], М.С. Зощак[11]

[1]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
[3]Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна
[4]Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна
[5]ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ, Україна
[6]КНП Закарпатської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», Ужгород, Україна
[7]КНП Рівненської міської ради «Центральна міська лікарня», Рівне, Україна
[8]КНП Івано-Франківської міської ради «Центральна міська клінічна лікарня», Івано-Франківськ, Україна
[9]КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня», Харків, Україна
[10]КП Волинської обласної ради «Волинська обласна інфекційна лікарня», Луцьк, Україна
[11]КНП Ірпінської міської ради Київської області «Ірпінська центральна міська лікарня», Ірпінь, Україна

Анотація. Розробка нових методів та підходів до лікування COVID-19 із застосуванням відомих лікарських засобів, а саме біофлавоноїду кверцетину, є патогенетично обґрунтованою та перспективною. Мета роботи — вивчення впливу лікарських засобів, що містять кверцетин, на перебіг пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, на фоні базової терапії. Відповідне клінічне випробування проведено із залученням 200 пацієнтів обох статей віком >18 років з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, що перебували на стаціонарному лікуванні та отримували базову терапію. Результати дослідження свідчать, що ступенева терапія кверцетином (поетапне застосування препаратів Корвітин® та Квертин) на фоні базової терапії прискорює на 2 доби одужання хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, порівняно з контрольною групою. Результати дослідження підтверджують високий рівень безпеки зазначеної схеми застосування кверцетину.

Ключові слова: кверцетин, Квертин, Корвітин®, пневмонія, COVID-19.

Вступ

Коронавірусна інфекція, збудником якої є вірус SARS-CoV-2, залишається найважливішою медико-соціальною проблемою світового масштабу, що набуває статусу пандемії, вже другий рік поспіль. У світі зареєстрована вже «третя хвиля» COVID-19, кількість хворих та показники смертності постійно зростають, ставлячи сумнівні та сумні «рекорди», реєструється все більше випадків повторного зараження і, на жаль, з'являються нові більш контагіозні штами вірусу SARS-CoV-2, які викликають більш тяжкий перебіг хвороби. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 27.04.2021 р.: «*...кількість нових випадків COVID-19 зростає 8-й тиждень поспіль, за останній тиждень зареєстровано >5,7 млн нових випадків. Число нових смертей збільшувалося 9-й тиждень поспіль, на 8% у порівнянні з минулим тижнем, при цьому зареєстровано >87 тис. нових смертей*» [1]. Станом на 28.06.2021 р. зареєстровано більше 180,5 млн підтверджених випадків захворювання та >4 млн випадків смерті [2]. Вакцинація, на жаль, ще не набула необхідних темпів у світі, хоча деякі країни (Ізраїль, Велика Британія, США) показали прийнятні результати.

На сьогодні лікування станів різної тяжкості при COVID-19 відбувається із застосуванням значного арсеналу лікарських засобів (ЛЗ) з урахуванням особливостей розвитку інфекції, її перебігу в часі, пов'язаного зі швидкістю вірусного кліренсу, особливостей вірулентності різних штамів. Протоколи лікування COVID-19 постійно актуалізуються в усіх країнах світу з урахуванням нових даних щодо перебігу хвороби та ефективності застосування тих чи інших ЛЗ.

З грудня 2019 р. у пошуках надійних методів лікування та профілактики COVID-19 проводяться більше >600 клінічних випробувань (КВ) у різних кранах (США, Бразилія, КНР, Велика Британія та ін.). Проводяться КВ з вивчення ефективності нових противірусних ЛЗ, вакцин, вже відомих на сьогодні ЛЗ, але із застосуванням off label, тобто не за показаннями офіційної інструкції для медичного застосування. Яскравим прикладом цього є застосування до літа 2020 р. протималярійних ЛЗ (хлорохін, гідроксихлорохін) у пацієнтів із коронавірусною хворобою (саме off label), що, на жаль, себе не виправдало. Лікарі КНР, які першими отримали досвід лікування таких хворих, використовували серед інших (противірусні, антибактеріальні препарати, моноклональні антитіла та ін.) і препарати так званої традиційної китайської медицини. Тобто застосовували можливості альтернативної терапії (>85% інфікованих SARS-CoV-2 в період епідемії COVID-19 в Китаї отримували засоби традиційної китайської медицини) [3].

На жаль, ЛЗ етіотропної терапії (противірусні ЛЗ) з доведеною ефективністю на сьогодні немає. Отже, основними напрямками лікування хворих на COVID-19 залишаються патогенетична та симптоматична терапія. Але і ця терапія має бути ефективною та безпечною, що має бути підтверджено належним чином. Тому що неконтрольоване застосування ЛЗ може призвести до сумних наслідків (в тому числі стрімкого зростання антибіотикорезистентності внаслідок необґрунтованого застосування антибактеріальних ЛЗ, особливо групи резерву), а також до ситуації нестачі ліків, які життєво необхідні пацієнтам з іншими захворюваннями.

Увагу вчених із США, КНР, України та інших країн у якості засобу патогенетичної терапії привернув флавоноїд кверцетин як один із перспективних препаратів рослинного походження для лікування та профілактики COVID-19. Найбільш важливими властивостями кверцетину є потужні антиоксидантні, імуномодулюючі та протизапальні властивості на тлі низької токсичності [4–15].

Власне кверцетин давно привернув увагу вчених різних країн світу як перспективна біологічно активна речовина з великою кількістю фармакологічних ефектів (дослідження властивостей якого проводяться вже >30 років). Фармакологічні ефекти кверцетину, які доведені низкою експериментальних та клінічних досліджень, обумовили його застосування при COVID-19, а саме його вплив на патогенетичні механізми розвитку запального процесу в органах і тканинах організму, які запущені коронавірусом. Механізм розвитку коронавірусної хвороби характеризується вираженим запальним процесом в легеневій тканині з ураженням як безпосередньо альвеолоцитів, так і легеневих судин, що призводить до прогресування дихальної недостатності. Розвиток поліорганної недостатності та тромботичних ускладнень також пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією [16, 17].

Таким чином, вивчення ефективності ЛЗ з ендотелійпротекторною та антиоксидантною дією, зокрема кверцетину, в лікуванні атипової пневмонії на фоні коронавірусної хвороби викликає великий науковий та практичний інтерес.

Інтерес до кверцетину як засобу профілактики та лікування COVID-19 знайшов відгук і у багатьох фахівців за кордонами України. Зокрема, EVMS Medical Group (США) майже з перших місяців пандемії рекомендує застосовувати кверцетин з метою профілактики та лікування пацієнтів із коронавірусною хворобою [18].

Вже у травні 2020 р. для підтвердження концепції щодо терапевтичного ефекту кверцетину при лікуванні пневмонії на фоні коронавірусної хвороби як засобу патогенетичної терапії було детально обґрунтовано, розроблено і проведено (протягом 2020–2021 рр.) КВ із застосуванням саме ЛЗ, які містять кверцетин (Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, та Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, які виробляються та є власною розробкою ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна). Ці ЛЗ знаходяться на фармацевтичному ринку України та інших країн вже >10 років і накопичений достатній обсяг інформації щодо їх ефективності у лікуванні різних патологічних станів: у складі комплексної терапії гострого порушення коронарного кровообігу та інфаркту міокарда, гострого ішемічного порушення мозкового кровообігу та хронічних ішемічних уражень головного мозку, лікуванні та профілактиці реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих з облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок, профілактиці НПЗП-гастропатії, при хронічному гломерулонефриті тощо. До речі, ці ЛЗ мають високий рівень безпеки застосування [19–28].

Національними координаторами з проведення цього КВ були висококваліфіковані фахівці з експериментальної та клінічної фармакології, доклінічних досліджень, інфекційних хвороб, які мають досвід у плануванні та проведенні КВ, — завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, доктор медичних наук, професор І.А. Зупанець та завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор О.А. Голубовська.

Мета роботи — вивчення впливу досліджуваних ЛЗ, що містять кверцетин (Корвітин® та Квертин), на перебіг пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою, на фоні базової терапії.

Об'єкт і методи дослідження

КВ «Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії» проведено відповідно до законодавства України (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.05.2020 р. № 1138), вимог Належної клінічної практики (ICH GCP), етичних принципів Гельсінської декларації. До проведення даного КВ залучено 8 провідних лікувально-профілактичних закладів, які розташовані в різних областях України. Протоколом КВ (версія 04 від 28.07.2020 р.) передбачена рандомізація 200 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком >18 років з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, що перебували на стаціонарному лікуванні та отримували базову терапію. Особливістю даного КВ є те, що при його плануванні було передбачено проведення проміжного аналізу отриманих результатів після завершення участі у КВ перших 30 пацієнтів. Застосування такого підходу дозволило дослідникам отримати попередні дані, що свідчили про підтвердження концепції щодо ефективності та безпеки застосування досліджуваних ЛЗ, а також своєчасно оптимізувати схему їх застосування.

У КВ рандомізовані 200 пацієнтів віком 30–86 років, які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, відповідали вимогам критеріїв включення/невключення та розподілені на дві групи з використанням методу конвертів: основна — лікування досліджуваними ЛЗ Корвітин® та Квертин на фоні базової терапії та контрольна — пацієнти, які отримували виключно базову терапію.

Характеристика пацієнтів

У КВ включали пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, які мали щонайменше 4 з 5 симптомів захворювання COVID-19, а саме: підвищена температура тіла (≥37,5 °С), кашель, рівень сатурації 93–98% (включно), збільшена частота дихання (20–29 дихальних рухів за 1 хв включно), загальна слабкість (не менше 40 балів за Візуальною аналоговою шкалою — ВАШ), що відповідає перебігу середньої тяжкості коронавірусної хвороби, згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Діагноз підтверджували інструментальними (рентгенографія/комп'ютерна томографія) та лабораторними (полімеразна ланцюгова реакція) обстеженнями. Демографічні дані пацієнтів, які рандомізовані у КВ, представлені у табл. 1.

Таблиця 1 Демографічні дані пацієнтів, які рандомізовані у КВ, M±m

Показник	Основна група, n=99	Контрольна група, n=101	p
Вік, роки	57,2±12,06	54,3±11,75	>0,05
Стать (чоловіки/жінки)	43/56	55/46	>0,05
Зріст, см	169,9±7,43	171,3±7,71	>0,05
Маса тіла, кг	80,4±14,35	79,6±12,75	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м^2	27,8±4,62	27,1±4,09	>0,05

Схема застосування досліджуваних ЛЗ

Пацієнти основної групи на фоні базової терапії отримували внутрішньовенно краплинно препарат Корвітин® (протягом перших 4 днів — по 0,5 г 2 рази на добу та впродовж наступних 6 днів — по 0,5 г 1 раз на добу) з подальшим застосуванням внутрішньо препарату Квертин (по 2 таблетки (80 мг) 3 рази на добу) протягом 10 днів. Досліджуваним з контрольної групи призначали тільки препарати базової терапії: інфузійну (дезінтоксикаційну), антибактеріальну, жарознижувальну терапію, антикоагулянти.

З метою отримання достовірних результатів протоколом КВ передбачений перелік так званих заборонених препаратів (які не повинні отримувати пацієнти, що беруть участь у КВ), до яких віднесли гідроксихлорохін, хлорохін, інфузійний розчин гідроксиетилкрохмалю, ЛЗ/дієтичні добавки, що містять кверцетин.

Процедури КВ

Кожного дня лікування та на заключному візиті дослідники проводили оцінку динаміки кожного з симптомів захворювання згідно з розробленими критеріями. Терапію вважали ефективною, якщо відбувалася нормалізація більшості симптомів захворювання (3 з 4 або 4 з 5 наявних симптомів залежно від їх початкової кількості). У подальшому розраховували медіанний час переходу пацієнтів до категорії «терапія ефективна», який вважали головним критерієм ефективності терапії, та будували криві виживання, які порівнювали між обома групами. Окрім того, окремо за кожним із симптомів захворювання розраховували та порівнювали між групами частку пацієнтів, в яких досягнуто позитивну динаміку, після застосування парентеральної форми кверцетину (візит 12) та наприкінці дослідження (візит 16).

Позитивною динамікою симптому вважали:

- досягнення температури тіла у ≤37,2 °С без прийому жарознижувальних препаратів протягом останньої доби перед оцінкою;
- зникнення кашлю або поява вологого продуктивного кашлю замість сухого непродуктивного;
- збільшення рівня сатурації на ≥2 відсоткових пунктів;
- зниження частоти дихання щонайменше на 4 дихальні рухи за 1 хв або досягнення значень 16–19 дихальних рухів за 1 хв;
- зниження відчуття загальної слабкості, оціненого за ВАШ, на ≥25 балів.

Лабораторні маркери, а саме С-реактивний білок (СРБ), феритин, D-димер, які є значущими для оцінки перебігу коронавірусної хвороби, визначали до та після лікування, а також на проміжному етапі після застосування парентеральної форми кверцетину. Для отримання достовірних результатів та визначення їх за однаковою методикою дослідження лабораторних показників здійснювали централізовано в умовах однієї лабораторії — «Діагностичний центр Товариство з обмеженою відповідальністю «МЛ «Діла».

Статистична обробка даних включала аналіз однорідності порівнюваних груп з використанням методів описової статистики, параметричних та непараметричних методів залежно від нормальності розподілу даних, яку перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Оцінку однорідності груп та ефективності лікування за категоріальними змінними виконували за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Порівняння ефективності лікування між групами проводили за допомогою логрангового критерію з побудовою 95% довірчих інтервалів для відношення ризиків. Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$. Для розрахунків використовували ліцензійне програмне забезпечення «Microsoft Office Excel 2010» та «Statistica for Windows 10».

Результати

До аналізу ефективності терапії залучено дані всіх 200 пацієнтів. За вхідним клінічним станом (симптоми захворювання та лабораторні показники, у тому числі рівень СРБ, феритину та D-димеру) обидві групи на початку лікування статистично значуще не відрізнялися (табл. 2).

Таблиця 2 Порівняння груп за вхідним клінічним станом

Показник	p	Критерій
Підвищена температура тіла	>0,05	χ^2 Пірсона
Кашель	>0,05	Точний критерій Фішера
Знижений рівень сатурації	>0,05	Точний критерій Фішера
Підвищена частота дихання	>0,05	Точний критерій Фішера
Загальна слабкість	>0,05	Точний критерій Фішера
СРБ, мг/л	>0,05	Манна — Уїтні
Феритин, нг/мл	>0,05	Манна — Уїтні
D-димер, нг фібрин-екв. од./мл	>0,05	Манна — Уїтні

Головним показником ефективності лікування в даному дослідженні був медіанний час, коли відбувався перехід пацієнта до категорії «терапія ефективна» на підставі комплексної оцінки динаміки симптомів захворювання, які оцінювали дослідники, а саме рівень сатурації, частота дихання, температура тіла, кашель, загальна слабкість за ВАШ. Послідовне застосування препаратів Корвітин® та Квертин на фоні базової терапії сприяло переходу 90 (91%) пацієнтів основної групи до категорії «терапія ефективна» наприкінці КВ. У контрольній групі тільки 88 (87%) пацієнтів на заключному візиті мали ефективність за головним показником. Розрахований медіанний час досягнення ефективності лікування на фоні застосування препаратів кверцетину становив 9 діб. Аналогічний показник в контрольній групі в середньому досягався на 11-ту добу лікування. Таким чином, час досягнення головного показника ефективності лікування в основній групі пацієнтів на 2 доби менший, ніж у контрольній групі, що є статистично значимою різницею.

За отриманими даними побудовано криві виживання, тобто час до настання події переходу до категорії «терапія ефективна», з 95% довірчими інтервалами та p-значенням для порівняння цих кривих за допомогою логрангового критерію (рис. 1).

За допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса виявлено, що 95% довірчий інтервал для відношення ризиків становив 0,54–0,97, тобто медіанний час досягнення ефективності лікування в основній групі менший, ніж у контрольній, щонайменше на 1–0,97=0,03=3%.

Під впливом лікування в обох досліджуваних групах відзначали позитивну динаміку всіх клінічних симптомів захворювання. Після застосування препарату Корвітин® 95% пацієнтів мали позитивну динаміку за показником «температура тіла», 79% — за показником «кашель», по 80% — за показниками «рівень сатурації», «частота дихання» та «загальна слабкість». У контрольній групі у цій часовій точці (візит 12) ці показники становили 98% для показника «температура тіла», 66% — «кашель», по 67% — для «рівень сатурації» і «загальна слабкість» та 77% — для «частота дихання». Таким чином, після лікування препаратом Корвітин® частка пацієнтів із позитивною динамікою симптомів захворювання в основній групі за більшістю показників перевищувала результати контрольної групи. Для показників «кашель» і «рівень сатурації» таке перевищення становило 13%, для показника «загальна слабкість» — 12%, «частота дихання» — 4%.

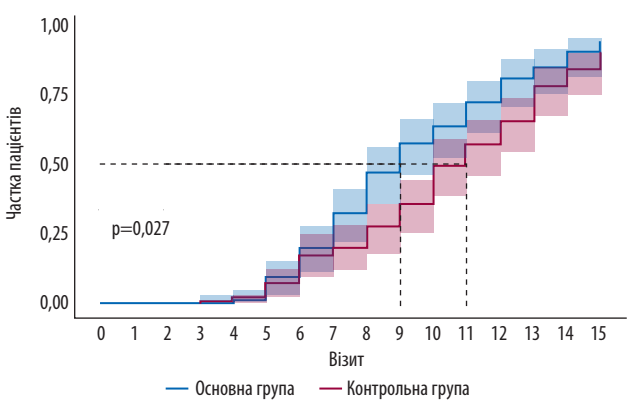
Наприкінці КВ 100% пацієнтів основної групи мали позитивну динаміку за показниками «температура тіла» та «кашель», в контрольній групі такої динаміки вдалося досягнути менше на 1 та 5% пацієнтів відповідно. За показником «рівень сатурації» групи мали найбільшу різницю: 96% в основній групі проти 88% в контрольній. За показниками «частота дихання» і «загальна слабкість» групи майже не мали розбіжностей за часткою пацієнтів з позитивною динамікою симптомів: 97 і 96% та по 97% відповідно.

На рис. 2 наведені дані щодо частки пацієнтів з наявністю позитивної динаміки по кожному з симптомів захворювання, які оцінювали.

При статистичній обробці частки пацієнтів з позитивною динамікою кожного з симптомів вірогідної міжгрупової різниці набули показники «рівень сатурації» та «кашель». На фоні застосування препарату Корвітин® (візит 12) частка пацієнтів основної групи з категорії «терапія ефективна» виявилася вірогідно більшою, ніж в контрольній групі (p=0,048). На візиті 16 статистично значущо більша частка пацієнтів, в яких досягнуто позитивну динаміку за симптомом «кашель», була також в основній групі пацієнтів (p=0,029).

Результати лабораторного обстеження свідчать про позитивну динаміку рівня СРБ та феритину на візитах 12 та 16 у пацієнтів обох груп лікування (табл. 3). Рівні СРБ на обох зазначених візитах виявилися вірогідно меншими порівняно з вихідними даними як в основній, так і в контрольній групі. У відношенні динаміки феритину — статистично достовірне зниження його рівня на візиті 12 та 16 зареєстровано лише у пацієнтів основної групи (із застосуванням досліджуваних ЛЗ Корвітин® та Квертин).

Рисунок 1 Криві виживання в основній та контрольній групах пацієнтів

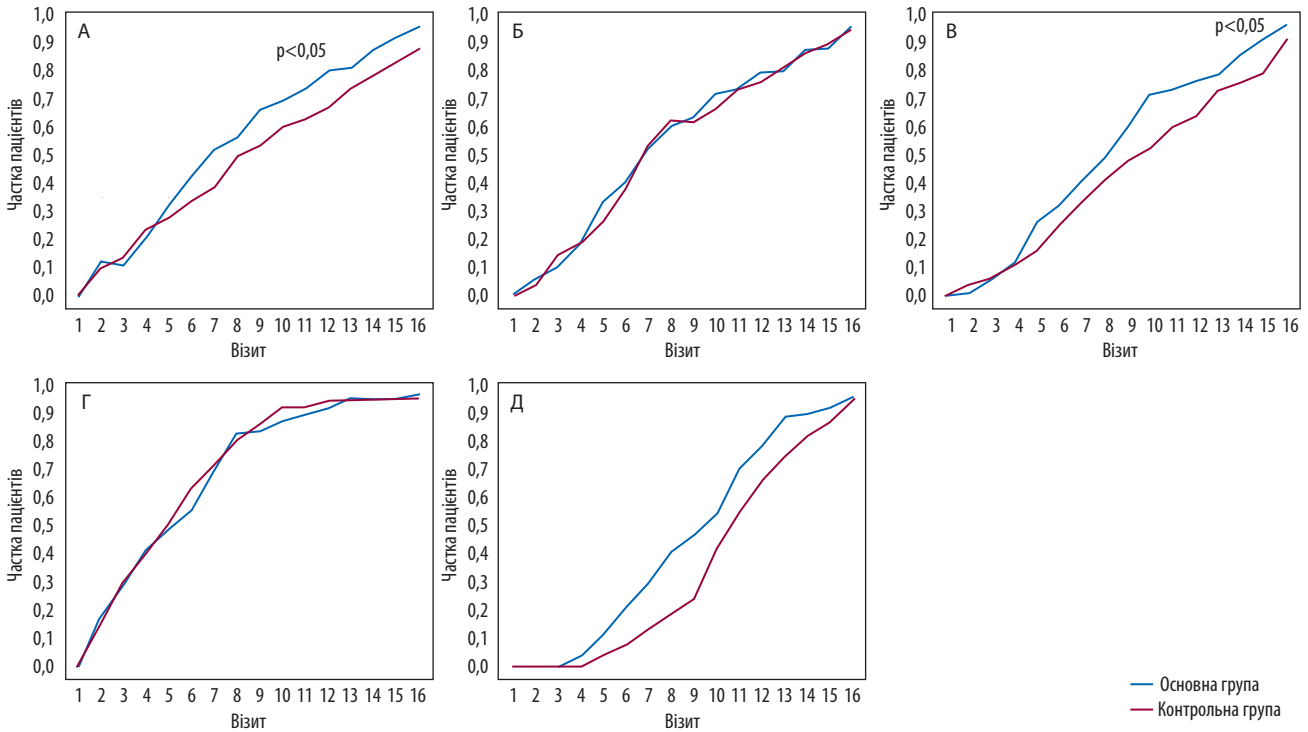


Таблиця 3 Динаміка лабораторних показників тяжкості перебігу коронавірусної хвороби в досліджуваних групах

Показник	Основна група			Контрольна група		
	До лікування	Візит 12	Візит 16	До лікування	Візит 12	Візит 16
СРБ, мг/л	36,6±54,8	22,1±39,7*	12,9±23,1*	46,6±61,7	16,3±30,3*	16,4±37,8*
Феритин, нг/мл	495,5±448	459,2±403	435,9±470*	651,1±583	600,4±494	567,5±574
D-димер, нг фібрин-екв. од./мл	1004,2±1888	1016,0±1747	1147,0±2472	548±539	962±1620	1163±2661

*Вірогідно по відношенню до вихідних даних.

Рисунок 2 Динаміка частки пацієнтів з позитивною динамікою кожного з симптомів захворювання, які оцінювали, у досліджуваних групах: рівень сатурації (А), частота дихання (Б), кашель (В), температура тіла (Г), загальна слабкість (Д)



Згідно з протоколом КВ одним із критеріїв ефективності вважали статистично значущу різницю рівня даних лабораторних показників в основній групі порівняно з контрольною. За отриманими результатами рівні СРБ, феритину та D-димеру на візиті 12 та 16 не мали статистично значущої відмінності між групами лікування.

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей між групами лікування, певний клінічний інтерес викликає динаміка D-димеру. В усіх пацієнтів дослідження розвивалася різного ступеня вираженості COVID-19-асоційована коагулопатія, що підтверджувалося підвищеним рівнем D-димеру. У зв'язку з цим досліджувані обох груп отримували антикоагулянтну терапію. На фоні застосування препарату Корвітин® на візиті 12 середній рівень D-димеру у пацієнтів основної групи збільшився на 27 нг фібрин-екв. од./мл, у пацієнтів контрольної групи — на 413 нг фібрин-екв. од./мл, що у 15 разів вище порівняно з основною групою (табл. 3). На візиті 16 зростання D-димеру на фоні застосування препарату Квертин відбувалося в середньому на 149,6 нг фібрин-екв. од./мл, у групі порівняння — на 623 нг фібрин-екв. од./мл, що знову перевищує значення в основній групі у 4 рази. Наведені дані свідчать про негативну динаміку показника D-димеру у пацієнтів контрольної групи, незважаючи на супутню терапію антикоагулянтами.

Дуже важливою складовою характеристики ЛЗ є його переносимість. Динаміка показників лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів, які протоколом КВ віднесені до критеріїв оцінки переносимості, не зареєстровано випадків негативного впливу ЛЗ, які входили до схем лікування, в обох групах пацієнтів (основної та контрольної).

Обговорення

З літературних даних відомо, що коронавірусна хвороба асоціюється з вираженим запальним процесом в легеневій тканині з ураженням як альвеолоцитів, так і ендотеліальних клітин легеневих судин, що клінічно проявляється передусім зниженням оксигенації крові з розвитком дихальної недостатності [16]. Крім того, аутопсійні дослідження показали посилення апоптозу ендотеліальних і мононуклеарних клітин легеневих судин. Таким чином, вірогідно підтверджене прискорення покращення сатурації у пацієнтів основної групи може бути пояснено, в першу чергу, ендотелійпротекторною, мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією кверцетину, а також його здатністю чинити протизапальний, протинабряковий ефект. Отримані результати КВ узгоджуються з літературними даними щодо ефективності застосування кверцетину разом із базовою терапією при лікуванні позалікарняної пневмонії [27, 28].

На підставі статистично підтвердженого меншого часу досягнення головного показника ефективності (медіанний час, коли відбувався перехід пацієнта до категорії «терапія ефективна») в основній групі пацієнтів можна вважати, що застосування препарату Корвітин® з подальшим застосуванням препарату Квертин на фоні базової терапії у хворих на пневмонію, яка асоційована з коронавірусною хворобою, сприяє більш швидкому поліпшенню газообміну в легенях як за рахунок покращання стану ендотеліоцитів легеневих судин, так і шляхом впливу на набряково-запальні ураження альвеолоцитів.

Відсутність статистично підтвердженої різниці між дослідними групами в рівнях СРБ, феритину і D-димеру в першу чергу обумовлена значною міжіндивідуальною варіабельністю даних лабораторних показників внаслідок впливу багатьох факторів (вік, стать, супутні захворювання та ін.).

Одним із механізмів гіперкоагуляції при коронавірусній хворобі є виражена ендотеліальна дисфункція. D-димер вважається вагомим предиктором смерті при COVID-19, тобто чим вище значення цього лабораторного маркера, тим вищий ризик розвитку несприятливих подій. Незважаючи на застосування антикоагулянтів, підвищення концентрації D-димеру в плазмі крові пацієнтів контрольної групи може бути провісником виникнення у них гострого дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і поліорганної недостатності. Водночас найвідомішим фармакологічним ефектом кверцетину є антиоксидантний, який реалізується завдяки особливостям хімічної будови цієї молекули. Таким чином, відсутність підвищення (стабілізація рівня) D-димеру у крові пацієнтів основної групи може бути реалізована за рахунок саме цього ефекту кверцетину і має вагоме клінічне значення відносно профілактики розвитку тромботичних ускладнень коронавірусної хвороби, адже може сприяти запобіганню прогресування COVID-19-асоційованої коагулопатії, що може поліпшувати прогноз для пацієнтів щодо строків одужання.

Висновки

1. Ступенева терапія кверцетином (поетапне застосування Л3 Корвітин® та Квертин) на фоні базової терапії прискорює на 2 доби одужання хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, порівняно з контрольною групою.

2. Ступенева терапія із застосуванням препаратів, які містять кверцетин (Корвітин® та Квертин) на фоні базової терапії у хворих на пневмонію, яка асоційована з коронавірусною хворобою, сприяє більш швидкому поліпшенню газообміну, що підтверджується вірогідним прискоренням покращення рівня сатурації.

3. Застосування Л3 Корвітин® та Квертин (у вигляді ступеневої терапії) у комбінації з препаратами базової терапії може сприяти запобіганню прогресування COVID-19-асоційованої коагулопатії.

4. Результати проведеного КВ підтверджують високий рівень безпеки при курсовому застосуванні Л3 Корвітин® та Квертин, який раніше доведений багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями.

Практичне значення отриманих результатів

Л3 Корвітин® та Квертин одними з перших в Україні отримали підтверджене (відповідно до сучасних вимог) право на їх застосування у складі комплексної терапії при лікуванні пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19.

На підставі отриманих у КВ даних до інструкцій для медичного застосування Л3 Корвітин® та Квертин внесені відповідні зміни у розділі «Показання», а саме додано нове показання «*У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих*», затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.03.2021 р. № 587.

Наступним кроком з впровадження нового підходу у лікуванні пацієнтів із коронавірусною інфекцією COVID-19 в широку медичну практику є робота щодо внесення препаратів Корвітин® та Квертин до Протоколу надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

Перспективи подальших досліджень

Науковий інтерес викликають подальші дослідження щодо профілактичної ролі пероральної лікарської форми кверцетину (Квертин) у попередженні та/або зниженні захворюваності на COVID-19, особливо в уразливих групах населення (медичний персонал, освітяни тощо). Особливо це питання стає актуальним для груп населення, які мають протипоказання до вакцинації. Саме Квертин завдяки особливостям технології виробництва, має переваги у біодоступності серед інших кверцетинвмісних Л3 та дієтичних добавок до раціону харчування [29]. Окрім того, нагальним стає питання дослідження ролі кверцетину у лікуванні постковідного синдрому, отже, негативний тест полімеразної ланцюгової реакції не означає повного одужання, а все більше з'являється пацієнтів саме з цим синдромокомплексом, і їх реабілітація триває декілька місяців (>12 тиж, за визначенням National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Велика Британія, або >6 міс, на думку фахівців Гарвардської медичної школи).

□

Список використаної літератури/References:

1. www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2021
2. www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---28-june-2021
3. Yang Y., Islam M.S., Wang J. et al. (2020) Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. Internat. J. Biol. Sci., 16(10): 1708–1717.
4. Y. Li (2016) Quercetin, inflammation and immunity. Nutrients, 167(8): 1–14.
5. Zhang M. (2011) Antioxidant Properties of Quercetin. Oxygen Transport to Tissue XXXII. Vol. 701. Boston, MA, Springer US, 283–289 p. doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38.
6. Ozgen S., Kilinc O.K., Selamoğlu Z. (2016) Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. Turk. J. Agricult. Food Sci. Technol, 4(12): 1134–1138. doi. org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069
7. Xiao X. (2011) Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. PLOS ONE, 6(8): e22934. doi.org/10.1371/journal.pone.0022934
8. Alrawaiq N.S. (2014) A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties. Intern. J. Pharm. Tech. Res., 6(3): 933–941.
9. Kumar R. (2017) Health Benefits of Quercetin. Defence Life Sci. J., 2(2): 142–151.
10. Fortunato L.R. (2012) Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma. Brazilian J. Pharm. Sci., 48(4): 590–598.
11. Bischoff S.C. (2008) Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 11(6): 733–740.
12. Jin H.B., Yang Y.B., Song Y.L. et al. (2012) Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. Mol. Biol. Rep., 39: 11005–11009.
13. Bartekova M., Carnicka S., Pancza D. et al. (2010) Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia. Can. J. Physiol. Pharmacol., 88: 465–471.
14. Wang Y., Zhang Z.Z., Wu Y. et al. (2013) Quercetin postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through the PI3K/Akt pathway. Braz. J. Med. Biol. Res., 46(10): 861–867.
15. Maksyutina N.P. (2012) Bioflavonoids as organoprotection drugs: Quercetin, Corvitin, Quvertin: Monograph. Scientific opinion, Kiev, 274 p. (In Rus.).
16. Peiris J.S., Lai S.T., Poon L.L. et al. (2003) Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet, 361: 1319–1325.
17. Liang T. (Ed.) (2020) Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Zhejiang University School of Medicine, 60 p.
18. Marik P. (2020) EVMS critical care COVID-19 management protocol (www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_ COVID-19_Protocol.pdf).
19. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N. (2014) Results of an open randomized study to study the tolerability and efficacy of Corvitin® in patients with congestive heart failure and left ventricular systolic dysfunction. UMJ, 4: 71–76. (In Rus.).
20. Moibenko A.A., Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N. (2003) The efficacy of a water-soluble form of quercetin (corvitin) in the treatment of acute coronary syndrome with *ST* segment elevation. NAMS of Ukraine J., 9(2): 361–370. (In Rus.).
21. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N. (2005) The efficacy of the intravenous form of quercetin 5-lipoxygenase blocker in patients with myocardial infarction and acute heart failure syndrome: a possible connection with the correction of nitric oxide metabolism. UMJ, 5: 45–51. (In Rus.).
22. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Moibenko A.A., Gavrilenko T.I. (2008) Corvitin 5-lipoxygenase blocker: influence on markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction. Ration. Pharmacoter., 2(1): 85–88. (In Rus.).
23. Moibenko A.A., Dosenko V.E., Parkhomenko A.N. (2008) Endogenous mechanisms of cardioprotection as the basis for pathogenetic therapy of heart diseases. Sci. Opin., Kyiv, 518 p. (In Rus.).
24. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N. (2009) Prospective Registry of Acute Decompensated Heart Failure: One Center Experience. UMJ, 4(72): 10–13. (In Rus.).
25. Gaponova T.I., Kobelyatskiy Yu.Yu., Panchenko G.V. (2015) The role of corvitin and latrene in the prevention and treatment of reperfusion syndrome during reconstructive surgery in patients with chronic lower limb ischemia. Int. Care Med., 2(65) (In Rus.).
26. Alyavi A.L., Kenzhaev M.L., Alyavi B.A. (2009) The effect of corvitin on reversible left ventricular myocardial dysfunction in patients with acute coronary syndrome with *ST* segment elevation. Practice. angiol., 1(20) (In Rus.).
27. Chornomidz I.B. (2011) Clinical and pathogenetic substantiation of quercitin use in complex treatment of children with acute community-acquired pneumonia. Bull. Sci. Res., 1: 34–36. (In Ukr.).

28. Fedortsiv O.E., Chornomidz I.B., Begosh N.B. (2013) Clinical efficacy of quercetin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. Act. Probl. Pediatr. Obstetr. Gynecol., 2: 7–9. (In Ukr.).
29. Zupanets I.A., Pidpruzhnykov Y.V., Sabko V.E. et al. (2019) UPLC-MS/MS quantification of quercetin in plasma and urine following parenteral administration. Clin. Phytosci., 5: 11.

Development of treatment technology for COVID-19-associated pneumonia with drugs containing quercetin flavonoid

I.A. Zupanets[1], O.A. Golubovska[2], V.S. Kopcha[3], L.V. Moroz[4], O.O. Tarasenko[1], N.P. Bezugla[1], M.F. Pasichnyk[5], S.O. Karabinyosh[6], G.V. Maksymchuk[7], O.Y. Kobrynska[8], D.I. Schulga[9], D.M. Harbuz[9], R.S. Morochkovskyj[10], M.S. Zoschak[11]

[1]National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[3]I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
[4]National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine
[5]PJSC SIC «Borshcahivskiy CPP», Kyiv, Ukraine
[6]MNCE «Regional Clinical Infectious Diseases Hospital» of the Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Ukraine
[7]MNCE «Central City Hospital» of Rivne City Council, Rivne, Ukraine
[8]MNCE «Central City Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk City Council», Ivano-Frankivsk, Ukraine
[9]MNCE of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Infectious Diseases Hospital», Kharkiv, Ukraine
[10]ME «Volyn Regional Infectious Diseases Hospital» of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine
[11]CNPE «Irpin Central City Hospital» of Irpin City Council of Kyiv region, Irpin, Ukraine

Abstract. Development of new methods and approaches to the treatment of COVID-19 with known drugs, namely, using bioflavonoid quercetin is pathogenetically proved and perspective. The work aimed to study the effect of drugs containing quercetin on the course of coronavirus-associated pneumonia on the background of basic therapy. This clinical trial was conducted and involves a total of 200 patients, male and female, aged >18 years old, with pneumonia associated with 2019-nCoV acute respiratory disease, who were treated as inpatients and received basic therapy. The results of the controlled trial indicate that staged therapy with quercetin (staged administration of Corvitin® and Quertin) against baseline therapy accelerates recovery by 2 days in patients with coronavirus-associated pneumonia compared to the control group. The results of the controlled trial confirm the high level of safety of the used quercetin regimen.

Key words: quercetin, Quertin, Corvitin®, pneumonia, COVID-19.