

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕФЛОХИНА В ОТНОШЕНИИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2 В КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

К. Н. Филин, В. Д. Гладких , В. Н. Быков

Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства, Химки, Московская обл., Россия

Эффективность мефлохина в экспериментах *in vivo* и клинических исследованиях у пациентов с COVID-19 не установлена. Целью исследования было оценить влияние мефлохина на накопление SARS-CoV-2 в легких инфицированных животных и изучить эффективность и безопасность мефлохина в сравнении с гидроксихлорохином при лечении пациентов с COVID-19. В ходе эксперимента 96 сирийских хомяков инфицировали SARS-CoV-2. Оценивали накопление вируса в легких в группах животных, которым вводили мефлохин, препарат сравнивания рибавирин и контроля. В ходе клинического исследования безопасность и эффективность мефлохина и гидроксихлорохина в лечении пациентов с COVID-19 с легким и средне-тяжелым течением заболевания (172 участника) оценивали по динамике симптомов и результатам компьютерной томографии. В результате эксперимента накопление SARS-CoV-2 в легких сирийских хомяков через 6 суток после заражения и лечения мефлохином составило $2,2 \pm 0,18$ Ig BOE/r, что было ниже ($p < 0,05$), чем в группе контроля ($3,5 \pm 0,21$ Ig BOE/r) и в группе рибавирина ($5,2 \pm 0,05$ Ig BOE/r). В результате клинического исследования 50,0% пациентов в группе мефлохина и 32,4% в группе гидроксихлорохина ($p < 0,05$) достигли легкой степени тяжести заболевания, у 76,5% и 44,6% соответственно зарегистрировали полное разрешение дыхательной недостаточности ($p < 0,001$). Нежелательные явления наблюдались у 86,7 и у 77% пациентов в группах мефлохина и гидроксихлорохина соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, мефлохин в эксперименте способствовал более быстрому снижению титра вируса в легких, а в ходе клинических исследований эффективность мефлохина была не хуже, а по некоторым показателям лучше, чем у гидроксихлорохина, при сравнимой безопасности.

Ключевые слова: гидроксихлорохин, SARS-CoV-2, мефлохин, противовирусная активность, COVID-19

Вклад авторов: К. Н. Филин — концепция и дизайн исследования, написание текста; В. Д. Гладких — написание текста, редактирование; В. Н. Быков — сбор литературных данных, сбор и обработка материала, написание текста.

Соблюдение этических стандартов: экспериментальное исследование на лабораторных животных одобрено Комиссией по биоэтике АО НПО «Дом Фармации» (протокол № 3.71/20 от 23 декабря 2020 г.); все процедуры с животными проводили в соответствии с Директивой № 2010/63/EC Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей» от 22.09.2010. Содержание и обслуживание животных осуществляли в соответствии с ГОСТ Р 53434-2009 (Принципы надлежащей лабораторной практики) и «Руководством по лабораторным животным» (2010). Клиническое исследование одобрено этическими комитетами клинических центров ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России, ФГБУ ФНКЦ СВМП МТ ФМБА России, ФГБУ НМИЦО ФМБА России; проведено в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441; все пациенты подписали информированное согласие.

 **Для корреспонденции:** Вадим Дмитриевич Гладких
Васютинское шоссе, д. 11, г. Химки, Московская область, 141402, Россия; gladkikh2007@rambler.ru

Статья получена: 21.07.2021 **Статья принята к печати:** 26.08.2021 **Опубликована онлайн:** 30.09.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.036

EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF MEFLOQUINE EFFECTIVENESS AGAINST THE INFECTION CAUSED BY SARS-COV-2

Filin KN, Gladkikh VD , Bykov VN

Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of Federal Medical Biological Agency, Khimki, Moscow Region, Russia

The efficacy of mefloquine has not been studied in the *in vivo* experiments and clinical trials involving COVID-19 patients. The study was aimed to assess the effects of mefloquine on the SARS-CoV-2 accumulation in the lungs of infected animals and to study the efficacy and safety of mefloquine compared to hydroxychloroquine in patients with COVID-19. During the experiment, a total of 96 Syrian hamsters were infected with SARS-CoV-2. Accumulation of the virus in lungs was compared in the groups of animals treated with mefloquine and ribavirin and in the control group. During the clinical trial, the mefloquine and hydroxychloroquine safety and efficacy in patients with mild and moderate COVID-19 (172 individuals) was assessed based on the symptom changes over time and the computed tomography results. The experiment showed that the SARS-CoV-2 accumulation in the lungs of Syrian hamsters 6 days after infection and mefloquine treatment was 2.2 ± 0.18 Ig PFU/g, which was lower ($p < 0.05$) than in the control group (3.5 ± 0.21 Ig PFU/g) and ribavirin group (5.2 ± 0.05 Ig PFU/g). During the clinical trial, it was found that 50.0% of patients in the mefloquine group and 32.4% in the hydroxychloroquine group ($p < 0.05$) developed a mild disease, and the completely resolved respiratory failure was registered in 76.5% and 44.6%, respectively ($p < 0.001$). Adverse events were observed in 86.7 % and 77% of patients in the mefloquine and hydroxychloroquine groups, respectively ($p > 0.05$). Thus, during the experiment, mefloquine contributed to the faster virus titer reduction in the lungs. During the clinical trial, the mefloquine efficacy was non-inferiority or, based on a number of indicators, higher compared to hydroxychloroquine, with comparable safety.

Keywords: hydroxychloroquine, SARS-CoV-2, mefloquine, antiviral activity, COVID-19

Author contribution: Filin KN — study concept and design, manuscript writing; Gladkikh VD — manuscript writing and editing; Bykov VN — literature analysis, data acquisition and processing, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: animal experiments were approved by the Bioethics Commission of RMC "Home of Pharmacy" (protocol № 3.71/20 dated December 23, 2020); all the procedures involving animals were performed in accordance with the Directive N 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union "On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes" of September 22, 2010. The animals' housing and care complied with GOST R 53434-2009 (Principles of Good Laboratory Practice) and the Guidelines for Laboratory Animals (2010). The clinical trial was approved by the Ethics Committees of the clinical centers of Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Federal Clinical Center for High Medical Technologies of FMBA, Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of FMBA; the trial was carried out in accordance with the Russian Federation Government Decree № 441 of April 3, 2020; the informed consent was obtained from all patients.

 **Correspondence should be addressed:** Вадим Д. Гладких
Васютинское шоссе, 11, г. Химки, Московская область, 141402; gladkikh2007@rambler.ru

Received: 21.07.2021 **Accepted:** 26.08.2021 **Published online:** 30.09.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.036

К противомалярийным препаратам, показавшим свою эффективность при инфекциях, вызванных коронавирусами, относятся производные хинолина — гидроксихлорохин и хлорохин [1]. Препараты имеют схожую химическую структуру и фармакологическое действие, но гидроксихлорохин обладает меньшей токсичностью [2]. Было показано, что EC_{50} гидроксихлорохина в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* при внесении препарата за 1 ч до заражения составляет 4,51–12,96 мкМ, а цитотоксическая доза была в 100 раз выше [2]. При внесении гидроксихлорохина в среду переживания через 2 ч после заражения SARS-CoV-2 EC_{50} составляет 0,72–6,14 мкМ [3]. Указанные концентрации могут быть достигнуты *in vivo* после приема препарата в терапевтической дозе 400 мг, учитывая, что его концентрация в легких в 6 раз превышает концентрацию в плазме крови.

К числу других противомалярийных препаратов с доказанной активностью в отношении SARS-CoV-2 в условиях *in vitro* относится мефлохин [4, 5]. В эксперименте была установлена активность мефлохина в отношении возбудителей ряда опасных вирусных заболеваний [6, 7], в том числе коронавирусов [8–10]. Показано, что мефлохин блокирует цитопатический эффект коронавируса в культуре клеток и препятствует его репликации в концентрациях не более 10 мкМ (4 мкг/л) [9]. Уточнение дозовых диапазонов позволило установить, что подавление репликации *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 достигается при добавлении мефлохина к культуре клеток Vero C1008 в концентрациях более 1,25 мкМ (0,5 мкг/мл). При этом концентрация мефлохина, при которой происходит элиминация SARS-CoV-2, может быть достигнута через 2–3 суток после начала приема препарата в дозах, соответствующих терапевтическим [5, 10, 11].

На основании положительных результатов, полученных в ходе экспериментальных и клинических исследований [12, 13], гидроксихлорохин был включен в схему терапии пациентов с COVID-19 во многих странах мира, в том числе и в России [14]. Противовирусная активность мефлохина в отношении SARS-CoV-2, выявленная в эксперименте, послужила основанием для его включения в клинические рекомендации по лечению пациентов с COVID-19, выпущенные Минздравом России в 2020 г. [14].

Несмотря на то что мефлохин был разрешен к применению у пациентов с COVID-19, до настоящего времени не проводилось изучения его влияния на течение заболевания в экспериментах *in vivo*, а также клинических исследований его эффективности при новой коронавирусной инфекции. Это определило актуальность исследования.

Таблица 1. Результаты оценки уровня инфекционного титра вируса SARS-CoV-2 в легких сирийских хомяков

Препарат	Параметры	Сутки после инфицирования			
		1-е	2-е	4-е	6-е
Контроль	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	$6,0 \pm 0,21$	$6,0 \pm 0,38$	$6,3 \pm 0,04$	$3,5 \pm 0,21^*$
Мефлохин	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	$6,8 \pm 0,07$	$5,8 \pm 0,07$	$6,2 \pm 0,04$	$2,2 \pm 0,18$
	Снижение уровня накопления, ΔIg	нет	0,28	0,03	1,34
	Коэффициент ингибиции, %	нет	47,5	7,4	95,5
Рибавирин	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	$6,2 \pm 0,04$	$5,0 \pm 0,06$	$6,4 \pm 0,03$	$5,2 \pm 0,05^*$
	Снижение уровня накопления, ΔIg	нет	0,08	нет	нет
	Коэффициент ингибиции, %	нет	17,1	нет	нет

Примечание: * — различия с группой «мефлохин» достоверны при $p < 0,05$.

Цель исследования состояла в оценке влияния мефлохина на накопление SARS-CoV-2 в легких инфицированных животных и изучении его эффективности и безопасности в сравнении с гидроксихлорохином для лечения пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование

Исследование проводили на самцах сирийских хомяков массой 50–70 г (НПО «Дом Фармации»; Россия). Животных содержали в стандартных условиях вивария, со свободным доступом к корму и воде и световым режимом 12 ч / 12 ч. Мефлохин растворяли в 1%-м растворе крахмала и вводили перорально в объеме 100 мкл ежедневно в течение шести дней по схеме: 1 и 2-й дни — 8,8 мг/кг; 3–6-й дни — 3,3 мг/кг. Контрольным животным по аналогичной схеме вводили 1%-й раствор крахмала. В качестве препарата сравнения использовали рибавирин (Dragon Hwa ChemPharm Co. Ltd; Китай), который вводили внутримышечно в дозе 14,3 мг/кг один раз в день в течение шести дней. Число животных в каждой из групп составляло 10 особей.

В работе использовали вирус SARS-CoV-2, вариант B (ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России). Инфицирующий препарат готовили на культуре клеток Vero C1008, множественность инфицирования составила 1 БОЕ (бляшкообразующая единица) на клетку. Активность рабочей культуры вируса составила 7,4 Ig БОЕ/мл, цитопатическое действие (ЦПД) — 6,5 ЦПД₅₀/мл. Животных инфицировали перорально в дозе 3×10^5 БОЕ, наблюдение продолжали 7 суток. Сравнивали показатель накопления вируса в легких (Ig БОЕ/г) у животных, которым вводили мефлохин, с группой контроля и животными, которым вводили рибавирин, на 1, 2, 4 и 6-е сутки после заражения. Дополнительно рассчитывали коэффициент ингибиции и снижение накопления вируса в легких.

Клиническое исследование

Было проведено открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности *off-label* применения мефлохина и гидроксихлорохина для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 в период с 07.04.2020 по 21.07.2020.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет с

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности мефлохина и гидроксихлорохина по первичным конечным точкам

Показатель	Число пациентов, достигших данной точки, <i>n</i> (%)		Среднее время достижения конечной точки (SD), дни	
	Мефлохин	Гидроксихлорохин	Мефлохин	Гидроксихлорохин
Достижение легкой степени тяжести	49/98* (50,0%)	24/74 (32,4%)	11,3 (6,08)	10,0 (10,34)
Разрешение дыхательной недостаточности	75/98# (76,5 %)	33/74 (44,6 %)	6,5 (6,40)	4,4 (5,68)

Примечание: * — различия с группой сравнения статистически значимы, $p < 0,05$; # — различия с группой сравнения статистически значимы, $p < 0,001$.

легким и средне-тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, подтвержденной по результатам ПЦР-теста на вирусную РНК; госпитализация пациента; наличие информированного согласия на участие в исследовании (всего 172 человека). Пациенты со средне-тяжелым течением составляли более 95%. При определении степени тяжести применяли рекомендованную классификацию [14].

Критерии исключения: тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19; неврологические и психические расстройства; психические заболевания в анамнезе; судороги или повышенная судорожная готовность, эпилепсия; кардиомиопатия, ретинопатия; беременность и период лактации; хронические заболевания печени в стадии печеночной недостаточности или обострения; активное злокачественное новообразование; тяжелое неконтролируемое сердечно-сосудистое заболевание; иные заболевания и состояния, не позволившие принять участия в исследовании.

Средний возраст пациентов составил 52,5 года, соотношение мужчин и женщин составляло 45/55. Все пациенты прошли рандомизацию и были распределены в две группы: пациентам 1-й группы (98 человека) назначали мефлохин; пациентам 2-й группы (74 человека) — гидроксихлорохин. Препараты назначали по схемам, рекомендованным Минздравом России [14].

Средняя продолжительность заболевания до скрининга ($M \pm SD$) составляла $8,4 \pm 5,35$ дней в группе мефлохина и $7,9 \pm 4,66$ дней в группе гидроксихлорохина. Основными симптомами заболевания были температура более $38,5^{\circ}\text{C}$, сухой кашель, одышка, утомляемость и ощущение заложенности в грудной клетке. Поражение легких по результатам компьютерной томографии (КТ) соответствовало КТ-II – КТ-III.

Продолжительность приема препаратов в обеих группах составляла 7 дней. Через 11 дней после начала приема препарата фиксировали клинический статус пациента. В случае клинического выздоровления пациента выписывали из стационара, а при необходимости продолжения госпитализации наблюдения продолжали.

В качестве первичных конечных точек эффективности использовали показатели клинического улучшения: достижение легкой степени тяжести коронавирусной инфекции; разрешение дыхательной недостаточности.

Вторичные конечные точки: улучшение состояния пациента по данным КТ; достижение оценки «КТ-1 и

менее»; разрешение пневмонии; достижение дыхательной недостаточности 1-й степени тяжести (ДН-1); оказание кислородной поддержки.

Для оценки безопасности препаратов проводили анализ частоты нежелательных явления (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), а также регистрацию состояний, которые послужили основанием для прекращения применения исследуемых препаратов.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ SAS версии 9.3. (SAS Institute Inc.; США). Сравнительный анализ параметрических данных был проведен с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для параметрических показателей, а также сравнения результатов на основе таблиц сопряженности (критерий Хи-квадрат или точный критерий Фишера). Данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная оценка влияния мефлохина на накопление вируса в легочной ткани сирийских хомяков, инфицированных SARS-CoV-2

Результаты оценки уровня инфекционного титра вируса SARS-CoV-2 в ткани легких сирийских хомяков представлены в табл. 1. Для групп мефлохина и рибавирина дополнительно приведены значения показателя снижения уровня накопления вируса и коэффициента ингибиции, которые рассчитывались по отношению к контролю.

На 2-е сутки после инфицирования отмечено снижение вирусной нагрузки у животных, которым вводили мефлохин и рибавирин, хотя различия с контрольной группой были не значимы. На 4-е сутки после инфицирования во всех группах отмечали увеличение вирусной нагрузки. На 6-е сутки титр вируса в легочной ткани в группе мефлохина был статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению как с группой контроля, так и с группой рибавирина. Снижение уровня накопления SARS-CoV-2 по сравнению с контролем составил 1,34 Ig, коэффициент ингибиции — 95,5%.

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности мефлохина и гидроксихлорохина по вторичным конечным точкам

Показатель	Число пациентов, достигших данной точки, <i>n</i> (%)		Среднее время достижения конечной точки (SD), дни	
	Мефлохин	Гидроксихлорохин	Мефлохин	Гидроксихлорохин
Улучшение по КТ	50 (51,0%)	32 (43,2%)	9,4 (4,48)	9,0 (4,56)
Оценка «КТ-1 и менее»	54 (55,1%)	36 (48,6%)	2,5 (5,62)	1,1 (4,24)
Разрешение пневмонии	15 (15,3%)	9 (12,2%)	7,3 (8,37)	4,4 (5,15)
Достижение ДН-1	77 (78,6%)	54 (73,0%)	1,5 (3,26)	1,0 (3,02)
Оказание O_2 -поддержки	30 (30,6%)	18 (24,3%)	3,8 (1,93)	4,1 (3,42)

Таблица 4. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Показатель	Число субъектов, <i>n</i> (%)		Число событий, <i>n</i>		Значение <i>p</i> (точный критерий Фишера)
	Мефлохин	Гидроксихлорохин	Мефлохин	Гидроксихлорохин	
Лабораторные и инструментальные данные					
Любое НЯ	54 (55,1%)	29 (39,2%)	54	29	0,046
Повышение трансаминаз	48 (49,0%)	29 (39,2%)	48	29	0,218
Снижение насыщения O_2	5 (5,1%)	0 (0,0%)	5	0	0,071
Нарушения со стороны сосудов					
Любое НЯ	37 (37,8%)	24 (32,4%)	37	24	0,521
Колебания АД	37 (37,8%)	24 (32,4%)	37	24	0,521
Нарушения со стороны нервной системы					
Любое НЯ	30 (30,6%)	23 (31,1%)	34	28	0,99
Головная боль	17 (17,4%)	19 (25,7%)	17	19	0,192
Головокружение	17 (17,4%)	9 (12,2%)	17	9	0,396
Желудочно-кишечные нарушения					
Любое НЯ	20 (20,4%)	18 (24,3%)	25	19	0,581
Диарея	9 (9,2%)	14 (18,9%)	9	14	0,073
Тошнота	11 (11,2%)	4 (5,4%)	11	4	0,275
Рвота	4 (4,1%)	0 (0,0%)	4	0	0,135
Боль в животе	1 (1%)	1 (1,4%)	1	1	0,99

Сравнительная оценка эффективности мефлохина и гидроксихлорохина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Результаты, полученные при анализе первичных конечных точек, представлены в табл. 2.

Доля пациентов с достижением легкой степени тяжести коронавирусной инфекции в группе мефлохина была значимо (*p* = 0,021) выше, чем в группе гидроксихлорохина. И хотя среднее время до достижения этой конечной точки быстрее происходило после приема гидроксихлорохина, различия между группами не были статистически значимы (*p* > 0,05).

Доля пациентов с полным разрешением дыхательной недостаточности (ДН) в группе мефлохина была выше (*p* < 0,001), чем в группе гидроксихлорохина. Несмотря на то что отмечалось более быстрое разрешение ДН после приема гидроксихлорохина, межгрупповые различия по данному показателю не были статистически значимы.

Результаты, полученные при анализе вторичных конечных точек проведенного клинического исследования, представлены в табл. 3.

При анализе вторичных конечных точек статистически значимых отличий между группами пациентов, принимавших мефлохин и гидроксихлорохин, выявлено не было ни по одному из исследованных показателей. В ходе оценки безопасности в общей сложности было зарегистрировано 165 нежелательных явлений (НЯ) у 85 пациентов (86,73 %) в группе мефлохина и 112 НЯ у 57 пациентов (77,03 %) пациентов в группе гидроксихлорохина (различия между группами статистически не значимы, *p* = 0,108). Общее количество серьезных нежелательных явлений (СНЯ) составило 5 у четырех пациентов (86,7%) в группе мефлохина и 1 у одного пациента (1,35%) в группе гидроксихлорохина. Характеристика нежелательных явлений представлена в табл. 4.

Другие НЯ, в том числе психические расстройства (с которыми связывают основной риск приема мефлохина),

наблюдали в единичных случаях. При этом такие НЯ, как делирий и острый психоз, регистрировали только у одного пациента после приема мефлохина.

У большинства пациентов, принимавших участие в исследовании, регистрировали НЯ легкой степени: 81 (82,7%) пациент (160 событий) после приема мефлохина и 56 (75,7%) пациентов (111 событий) после приема гидроксихлорохина (*p* = 0,339). НЯ средней степени тяжести зарегистрировали у одного (1,02%) пациента (1 событие — острый психоз) после приема мефлохина и у 0 (0,0%) пациентов после приема гидроксихлорохина (*p* = 0,99). НЯ тяжелой степени были зарегистрированы у четверых (4,08%) пациентов (5 событий) после приема мефлохина и у одного (1,35%) пациента (1 событие) после приема гидроксихлорохина (*p* = 0,392):

— в группе мефлохина: снижение насыщения кислородом у четверых пациентов (4,08%), и делирий — у одного (1,02%) пациента;

— в группе сравнения: острый коронарный синдром у одного пациента (1,35%).

Развитие делирия потребовало медикаментозной коррекции (введение нейролептиков), в остальных случаях СНЯ разрешились после отмены препарата.

Связь НЯ с исследуемым препаратом расценивали как «возможная» в одном случае и как «вероятная» в одном случае после приема мефлохина, для остальных НЯ связь была сомнительная или не была установлена как для мефлохина, так и для гидроксихлорохина.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе систематического обзора клинических исследований, связанных с применением гидроксихлорохина при новой коронавирусной инфекции, был сделан вывод, что препарат снижает частоту прогрессирования заболевания и ускоряет регресс клинической симптоматики [15], но не влияет на скорость конверсии ПЦР на SARS-CoV-2 [16], сроки госпитализации, смертность и перевод на ИВЛ [17]. Метаанализ клинических исследований показал,

что применение гидроксихлорохина сопровождается повышенной смертностью пациентов с COVID-19 [18]. Вместе с тем, такой эффект может быть связан с тем, что дозы препарата, применяемые для лечения новой коронавирусной инфекции, зачастую превышают безопасные [19].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что эффективность мефлохина при назначении пациентам с новой коронавирусной инфекцией, которая оценивалась по уменьшению выраженности клинической симптоматики и динамике результатов компьютерной томографии, была не ниже, а по ряду показателей превышала эффективность гидроксихлорохина. Безопасность применения мефлохина и гидроксихлорохина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией была сопоставима.

В настоящее время противомалярийные препараты исключены из клинических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 в связи с недоказанной эффективностью и риском развития побочных эффектов. Однако результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что эффект мефлохина в отношении SARS-CoV2 в экспериментах *in vivo* может быть достигнут при введении препарата в дозах, которые по результатам межвидового переноса были в 3–10 раз меньше, чем разовая доза, рекомендованная для

применения у человека при развитии COVID-19 [20]. В связи с этим можно предположить, что подтверждение противовирусной активности мефлохина в более низком диапазоне доз позволит пересмотреть взгляды на его применение при COVID-19 и других вирусных инфекциях.

ВЫВОДЫ

1. При курсовом введении мефлохина в дозах 75–150 мг сирийским хомякам, инфицированным SARS-CoV-2 в дозе 5×10^5 БОЕ, отмечено статистически значимое снижение накопления вируса в ткани легких по сравнению с животными группы контроля, не получавшими лечения, и с группой рибавирина.
2. При назначении пациентам с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, подтвержденной по результатам ПЦР-теста на вирусную РНК, мефлохин показал не меньшую эффективность, чем гидроксихлорохин, а по отдельным показателям статистически значимо превосходил его.
3. Результаты оценки безопасности позволяют сделать вывод о сравнимом профиле безопасности мефлохина и гидроксихлорохина при их применении для лечения пациентов с COVID-19 (легкое и средне-тяжелое течение). При этом все регистрировавшиеся нежелательные явления были указаны в инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература

1. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020; 48 (3): 737–762. DOI: 10.1142/S0192415X20500378.
2. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov.* 2020 Mar 18; 6: 16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28; 71 (15): 732–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
4. Sweeney TR. The present status of malaria chemotherapy: Mefloquine, a novel antimalarial. *Medicinal Research Reviews.* 1981; 1 (3): 281–301. DOI: 10.1002/med.2610010304.
5. Karbwang J, Na-Bangchang K. Clinical application of mefloquine pharmacokinetics in the treatment of *P. falciparum* malaria. *Fundam Clin Pharmacol.* 1994; 8 (6): 491–502. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1994.tb00830.x.
6. Sun W, He S, Martinez-Romero C, et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Research.* 2017 Jan; 137: 165–72. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.017.
7. Balasubramanian A, Teramoto T, Kulkarni AA, Bhattacharjee AK, Padmanabhan R. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus. *Antiviral Research.* 2017; 137: 141–50. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.015.
8. McDonagh P, Sheehy PA, Fawcett A, Norris JM. Antiviral effect of mefloquine on feline calicivirus *in vitro*. *Vet Microbiol.* 2015 Apr 17; 176 (3–4): 370–7. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.02.007.
9. Fan HH, Wang LQ, Liu WL, et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5; 133 (9): 1051–6. DOI: 10.1097/CM9.00000000000000797.
10. Филин К. Н., Берзин И. А., Быков В. Н., Гладких В. Д., Логинова С. Я., Савенок С. В., Щукина В. Н. Экспериментальная оценка активности препарата мефлохин в отношении коронавируса SARS-CoV-2. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2020; 3: 13–18. DOI: 10.47183/mes.2020.006.
11. Ferreira MVD, Vieira JLF, Almeida ED, et al. Pharmacokinetics of mefloquine administered with artesunate in patients with uncomplicated falciparum malaria from the Brazilian Amazon basin. *Malar J.* 2018 Jul 16; 17 (1): 268. DOI: 10.1186/s12936-018-2416-0.
12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID 19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar–Apr; 34: 101663. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
13. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020 Jun; 57: 279–83. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.20). Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_MP_COVID-19_v5.pdf.
15. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jul; 92 (7): 776–85. DOI: 10.1002/jmv.25898.
16. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020 May 14; 369: m1849. DOI: 10.1136/bmj.m1849.
17. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiayamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021; 384 (6): 497–511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
18. Axford C, Schmitt AM, Janiaud P, Vant Hooft J, Abd-Elsalm S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-

- analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 2349. DOI: 10.1038/s41467-021-22446-z.
19. Li R, Yin K, Zhang K, Wang YY, Wu QP, Tang SB, Cheng JD. Application Prospects of Virtual Autopsy in Forensic Pathological Investigations on COVID-19. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020 Apr; 36 (2): 149–56. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001.
20. Филин К. Н., Быков В. Н., Гладких В. Д., Луговик И. А., Гребенюк А. Н.. Оценка токсичности и эффективности противомалярийного препарата мефлохин в отношении SARS-CoV-2 в экспериментах на животных. *Токсикологический вестник.* 2021; 3: 44–49. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-29-3-44-49.
- References
1. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020; 48 (3): 737–762. DOI: 10.1142/S0192415X20500378.
 2. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020 Mar 18; 6: 16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0.
 3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28; 71 (15): 732–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
 4. Sweeney TR. The present status of malaria chemotherapy: Mefloquine, a novel antimalarial. *Medicinal Research Reviews.* 1981; 1 (3): 281–301. DOI: 10.1002/med.2610010304.
 5. Karbwang J, Na-Bangchang K. Clinical application of mefloquine pharmacokinetics in the treatment of *P falciparum* malaria. *Fundam Clin Pharmacol.* 1994; 8 (6): 491–502. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1994.tb00830.x.
 6. Sun W, He S, Martínez-Romero C, et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Research.* 2017 Jan; 137: 165–72. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.017.
 7. Balasubramanian A, Teramoto T, Kulkarni AA, Bhattacharjee AK, Padmanabhan R. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus. *Antiviral Research.* 2017; 137: 141–50. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.015.
 8. McDonagh P, Sheehy PA, Fawcett A, Norris JM. Antiviral effect of mefloquine on feline calicivirus in vitro. *Vet Microbiol.* 2015 Apr 17; 176 (3–4): 370–7. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.02.007.
 9. Fan HH, Wang LQ, Liu WL, et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5; 133 (9): 1051–6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000797.
 10. Filin KN, Berzin IA, Bykov VN, Gladkikh VD, Loginova SYa, Savenko SV, Shshukina VN. Jeksperimental'naja ocenka aktivnosti preparata meflohin v otnoshenii koronavirusa SARS-CoV-2. *Medicina jekstremal'nyh situacij.* 2020; 3: 13–18. DOI: 10.47183/mes.2020.006. Russian.
 11. Ferreira MVD, Vieira JLF, Almeida ED, et al. Pharmacokinetics of mefloquine administered with artesunate in patients with uncomplicated falciparum malaria from the Brazilian Amazon basin. *Malar J.* 2018 Jul 16; 17 (1): 268. DOI: 10.1186/s12936-018-2416-0.
 12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID 19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar–Apr; 34: 101663. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
 13. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020 Jun; 57: 279–83. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
 14. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versija 5 (08.04.20). Moskva: Ministerstvo zdravoohranenija Rossiijskoj Federacii. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_MR_COVID-19_v5.pdf. Russian.
 15. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical care in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jul; 92 (7): 776–85. DOI: 10.1002/jmv.25898.
 16. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020 May 14; 369: m1849. DOI: 10.1136/bmj.m1849.
 17. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021; 384 (6): 497–511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
 18. Axford C, Schmitt AM, Janiaud P, Vant Hooft J, Abd-Elsalm S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021. 12 (1): 2349. DOI: 10.1038/s41467-021-22446-z.
 19. Li R, Yin K, Zhang K, Wang YY, Wu QP, Tang SB, Cheng JD. Application Prospects of Virtual Autopsy in Forensic Pathological Investigations on COVID-19. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020 Apr; 36 (2): 149–56. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001.
 20. Filin KN, Bykov VN, Gladkikh VD, Lugovik IA, Grebenyuk AN. Evaluation of toxicity and effectiveness of the anti-malaria preparation mefloquine with respect to SARS-CoV-2 in experiments on animals. *Toxicological Review.* 2021; (3): 44–49. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-29-3-44-49. Russian.