

Обоснованность применения мефлохина для лечения COVID-19

Отделенов В. А.¹, Мирзаев К. Б.¹, Дмитриев А. В.², Поройков В. В.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время применение мефлохина у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и с учётом неблагоприятного профиля эффективности и безопасности не может рассматриваться для рутинного применения в клинической практике.

Ключевые слова: коронавирус; мефлохин; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. Обоснованность применения мефлохина для лечения COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.103-105. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-103-105

Rationale for use mefloquine for COVID-19 treatment

Otdelenov VA¹, Mirzaev KB¹, Dmitriev AV², Poroikov VV², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² — Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Abstract. Currently, the use of mefloquine in patients with COVID-19 does not have sufficient scientific justification and, given the unfavorable efficacy and safety profile, cannot be considered for routine use in clinical practice.

Keywords: coronavirus; mefloquine; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Dmitriev AV, Poroikov VV, Sychev DA. Rationale for use mefloquine for COVID-19 treatment. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:103-105. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-103-105

Введение

Мефлохин — противомалярийное средство (код АТХ: P01BC02), действующее как шизонтицид крови, точный механизм действия которого неизвестен. Предположительно, мефлохин связывается с субъединицей 80S рибосомы *P. falciparum*, тем самым ингибируя синтез протеинов [1, 2]. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению, мефлохин показан для профилактики и лечения малярии, вызванной *P. falciparum*, устойчивой к другим противомалярийным средствам, а также для неотложной терапии (самопомощь) при подозрении на малярию, если получить срочную медицинскую помощь не представляется возможным [3].

По данным исследования *in silico* мефлохин, наряду с доксициклином и галофантрином, может обладать противовирусной активностью в отношении SARS-COV-2 [4]. Исследований противовирусной активности мефлохина *in vitro* не найдено.

Мефлохин в качестве этиотропной терапии в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

В актуальных на момент написания статьи Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8 от 03.09.2020 мефлохин не упоминается [5]. В предыдущей версии методических рекомендаций (версия 7 от 03.06.2020) мефлохин упоминался в качестве одного из препаратов, который может быть использован в качестве этиотропного лечения COVID-19, а также как препарат для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых при недоступности гидроксихлорохина.

Мефлохин не включён в руководство по лечению COVID-19 Национального института здоровья США [6], в руководство национальной австралийской рабочей группы COVID-19 [7], алгоритмы ле-

чения пациентов с COVID-19, представленные Информационным центром COVID-19 Медицинского факультета Вашингтонского университета [8], протоколы лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital [9].

Клинические исследования мефлохина при COVID-19

На сайте Государственного реестра лекарственных средств в разделе Реестре разрешённых клинических исследований на 14.09.2020 г. не были зарегистрированы клинические исследования мефлохина для профилактики и лечения COVID-19 [10].

По данным ClinicalTrials.gov, в настоящее время зарегистрировано 2 исследования. Набор участников в настоящее время не проводится. В рандомизированном мультцентровом открытом исследовании NCT04501783 проводится сравнение эффективности лечения лёгких и среднетяжёлых форм COVID-19 фавипиравиром в сравнении со стандартной терапией, один из возможных вариантов которой — мефлохин в течение 10 дней. Во втором исследовании (NCT04347031) планируется оценить эффективность мефлохина в сравнении с гидроксихлорохином как в режиме монотерапии, так и при совместном применении с азитромицином ± тоцилизумабом.

На сайте ФМБА найдена информация о результатах клинического исследования мефлохина у пациентов с COVID-19 [11], публикации результатов данного исследования в научных рецензируемых журналах на данный момент не найдены.

Безопасность

Профиль неблагоприятных побочных реакций на мефлохин характеризуется преобладанием реакций со стороны нервно-психической сферы. Среди всех неблагоприятных побочных реакций на мефлохин к категории «очень часто» (1/10) относятся: нарушения сна (бессонница, кошмарные сновидения); головокружение, потеря равновесия, головная боль, сонливость, вертиго, тошнота, диарея, боль в животе, рвота [12].

Результаты анализа *in silico* с применением разработанных ИБМХ методов [13] показали, что мефлохин, помимо указанных в инструкции по медицинскому применению изофермента CYP3A4 и транспортера Р-гликопротеина, может являться субстратом изоферментов CYP2D6, CYP1A2, а также ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, что указывает на вероятный широкий спектр межлекарственных взаимодействий и требует более тщательного мониторинга безопасности применения данного препарата. По данным *in silico*, наиболее вероятными нежелательными реакциями при применении мефлохина могут быть: удлинение интервала QT, анафилаксия, галлюцинации, тремор, диарея, гипотония, дерматит, кардиотоксичность, нейротоксичность.

Заключение

1. Мефлохин не включён в действующие временные методические рекомендации Минздрава России для лечения и профилактики COVID-19.
2. В международные руководства и опубликованные алгоритмы лечения мефлохин не включён.
3. Не найдено исследований *in vitro* и *in vivo*, подтверждающих активность мефлохина в отношении возбудителя COVID-19.
4. Результаты исследования *in silico* свидетельствуют о возможной противовирусной активности мефлохина в отношении SARS-CoV-2.
5. Применение мефлохина у пациентов с COVID-19 не имеет достаточного научного обоснования и не может быть рекомендовано для применения у пациентов с COVID-19 вне клинических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

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

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

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

Мирзаев Карин Бадавинович

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

Дмитриев Александр Викторович

ORCID ID: 0000-0002-2431-3429

к. б. н., с. н. с. отдела биоинформатики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Поройков Владимир Васильевич

ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

SPIN-код: 8272-7797

к. ф.-м. н., д. б. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела биоинформатики, заведующий лабораторией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», 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

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

Dmitriev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-2431-3429

Candidate of Biology Sciences, Department of bioinformatics Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Poroikov Vladimir V.

ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

SPIN code: 8272-7797

Candidate of physical and mathematical Sciences, Doctor of Biology Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Head of the bioinformatics Department, Head of the laboratory Institute of Biomedical Chemistry, 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. Drugbank.ca — Mefloquine [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00358>
2. Wong W et al. Mefloquine targets the Plasmodium falciparum 80S ribosome to inhibit protein synthesis. *Nat Microbiol.* 2017 Mar 13;2:17031. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.31
3. Государственный реестр лекарственных средств. Мефлохин. Инструкция по медицинскому применению. [Электронный ресурс]. [The state register of medicinal products. Mefloquine. Instructions for medical use. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/RCnSv> Ссылка активна на 14.09.2020
4. Sachdeva C et al. In silico Potential of Approved Antimalarial Drugs for Repurposing Against COVID-19. *OMICS.* 2020 Jul 30. DOI: 10.1089/omi.2020.0071
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8 от 03.09.2020 [Электронный ресурс]. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 8 of 03.09.2020. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/RCqBr> Ссылка активна на 14.09.2020
6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines NIH [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://covid19evidence.net.au>
8. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Internet]. [cited 2020 September 14]; University of Washington. 2020. Available from: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>
9. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines [Internet]. [cited 2020 September 14]; Available from: <https://covidprotocols.org/>
10. Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешённых клинических исследований. Мефлохин [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Register of permitted clinical trials. Mefloquine. (In Russ).]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx> Ссылка активна на 14.09.2020
11. ФМБА России: доказана противовирусная активность «Мефлохина» в отношении возбудителя COVID-19 [Электронный ресурс]. [FMBA of Russia: proven antiviral activity of Mefloquine against the pathogen COVID-19. (In Russ).]. Доступно по: https://fmba.gov.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38239 Ссылка активна на 14.09.2020
12. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Мефлохин [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Registration certificate. Mefloquine. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/RCqE> Ссылка активна на 14.09.2020
13. Dmitriev A, Filimonov D, Lagunin A et al. Prediction of severity of drug-drug interactions caused by enzyme inhibition and activation. *Molecules.* 2019 Oct 31;24(21):3955. DOI: 10.3390/molecules24213955

Материал подготовлен: 03.09.2020 г.