

Мареев В.Ю.<sup>1,2</sup>, Орлова Я.А.<sup>1,2</sup>, Плисюк А.Г.<sup>1,2</sup>, Павликова Е.П.<sup>1,2</sup>, Мацкеплишвили С.Т.<sup>1</sup>, Акопян Ж.А.<sup>1,2</sup>, Середенина Е.М.<sup>1,2</sup>, Потапенко А.В.<sup>1,2</sup>, Агапов М.А.<sup>1,2</sup>, Асратян Д.А.<sup>1</sup>, Дячук Л.И.<sup>1,2</sup>, Самоходская Л.М.<sup>1,2</sup>, Мершина Е.А.<sup>1,2</sup>, Сеницин В.Е.<sup>1,2</sup>, Пахомов П.В.<sup>2</sup>, Буланова М.М.<sup>2</sup>, Фукс А.А.<sup>2</sup>, Мареев Ю.В.<sup>3,4</sup>, Беграмбекова Ю.Л.<sup>1,2</sup>, Камалов А.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> «Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> МГУ имени М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>4</sup> «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19): БРОМГЕКСИН И СПИРОНОЛАКТОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ТРЕБУЮЩЕЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (БИСКВИТ)

Цель	Оценка эффективности и безопасности комбинации бромгексина в дозе 8 мг 4 раза в сутки и спиронолактона 50 мг в сутки при начальных стадиях COVID-19.
Материал и методы	В открытом проспективном сравнительном исследовании приняли участие 103 пациента (33 в группе лечения бромгексином и спиронолактоном и 70 в группе контроля). Все пациенты имели подтвержденную новую коронавирусную инфекцию 2019 года (COVID-19) на основании положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или типичной картины вирусной пневмонии при мультиспиральной компьютерной томографии. Тяжесть поражения легких ограничивалась I–II стадиями, уровень С-реактивного белка (СРБ) не должен был превышать 60 мг/дл и SO <sub>2</sub> на воздухе в пределах 92–98%. Длительность лечения – 10 суток.
Результаты	Снижение баллов по шкале ШОКС–КОВИД, включающей, кроме оценки клинического статуса, динамику уровня СРБ (маркер воспаления), D-димера (маркер тромбообразования) и степени поражения легких на КТ было статистически значимым в обеих группах, различий между ними выявлено не было. Анализ по группе в целом выявил статистически значимое сокращение сроков госпитализации с 10,4 до 9 дней (на 1,5 дня, p=0,033) и времени лихорадки с 6,5 до 3,9 дней (на 2,5 дней, p<0,001). С учетом неполной сбалансированности групп, основной анализ включил 66 пациентов, уравненных по методу propensity match score. При сравнении уравненных групп пациентов нормализация температуры в группе бромгексин/спиронолактон происходила на 2 дня быстрее, чем в контрольной (p=0,008), элиминация вируса к 10-му дню зафиксирована у всех пациентов, в группе контроля у 23,3% продолжалась вирусемия (p=0,077). Число пациентов, имевших положительную ПЦР на вирус SARS-CoV-2 на 10-й день госпитализации или более длительную (≥10 дней) госпитализацию, в группе контроля составило 20/21 (95,2%), а в группе бромгексин/спиронолактон 14/24 (58,3%), p=0,012. Отношение шансов иметь положительную ПЦР или госпитализацию длительностью ≥10 дней составило 0,07 (95% ДИ: 0,008–0,61; p=0,016) при лечении бромгексином и спиронолактоном по сравнению с контролем. Побочные эффекты в исследуемой группе не зарегистрированы.
Заключение	Комбинация бромгексина со спиронолактоном представляет собой эффективный и безопасный путь лечения новой коронавирусной инфекции, позволяющий достигать более быстрой нормализации клинического состояния, в полтора раза быстрее снижать температуру и снижать комбинированный показатель вирусной нагрузки или длительность госпитализации (≥10 дней).
Ключевые слова	COVID 19; спиронолактон; бромгексин; ШОКС–КОВИД
Для цитирования	Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyuk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Z.A. et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospiTalization (BISCUIT). Kardiologiya. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11):4–15]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@oss.ru

Вторая волна пандемии новой коронавирусной инфекции осенью 2020 года требует поиска наиболее эффективных способов лечения COVID-19 на разных этапах. В период начала развития болезни и проявления вирусной пневмонии главная цель видится в недопущении ее прогрессирования. Учитывая имеющуюся на ранней стадии вирусемии, логичны надежды на появление эффективных и безопасных средств для снижения вирусной нагрузки. Но сегодня специфических лекарств, блокирующих репликацию именно бета-коронавируса SARS-CoV-2, не существует. Были сделаны попытки применения лекарств, снижающих репликацию ретровируса иммунодефицита человека (лопинавир/ритонавир), вируса геморрагической лихорадки Эбола (ремдесивир) и вируса гриппа (фавипиравир), для замедления прогрессирования COVID-19.

На сегодня очевидно, что применение лопинавира/ритонавира неэффективно [1, 2]. Ремдесивир в контролируемых исследованиях показал разные результаты – от ускорения купирования симптомов болезни на 4 дня [3] до нейтрального [4]. Кроме того, при применении этого лекарства увеличивается риск осложнений со стороны почек [5, 6]. Полные результаты исследований с фавипиравиром до сих пор не опубликованы. В начале июля в Японии сообщили о неэффективности этого вида лечения. Однако затем пресс-релиз по итогам испытаний в Японии сообщил о сокращении времени до отрицательной конверсии определяемой вирусной РНК SARS-CoV-2 в анализах ПЦР и облегчении симптомов на 2,8 дня в сравнении с контролем [7]. Опубликованных результатов клинических испытаний в РФ пока нет, кроме данных из заявления Российского фонда прямых инвестиций о двукратном снижении выявляемости вируса через 5 дней лечения [8]. Однако фавипиравир уже включен в последнюю (9-ю) версию временных методических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 26.10.2020 г. В них он рекомендуется и для лечения пациентов на амбулаторном этапе [9]. С позиции доказательной медицины такой подход выглядит избыточно оптимистичным. Ведь практически любой противовирусный препарат имеет побочные реакции и его применение требует тщательного контроля. Но в любом случае противовирусные препараты могут быть максимально полезны только с самых первых дней болезни и потому их амбулаторное назначение логично.

В этом контексте большой интерес представляет применение безопасных, доступных и недорогих препаратов, способных замедлять проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки, особенно эпителия альвеол. Во многих исследованиях показано, что вирусный S-белок (который как раз и напоминает корону) связывается с ангио-

тензинпревращающим ферментом-2 (АПФ-2) пневмоцитов, а затем при участии мембраносвязанной сериновой протеазы подвергается расщеплению на S1 и S2 субъединицы. Это приводит к появлению гибридного пептида (то есть пептида, обладающего генетическими характеристиками как вируса, так и хозяина), который позволяет вирусу попасть в клетку путем эндоцитоза. Субъединица S1 опосредует прикрепление вириона к рецепторам на поверхности клетки хозяина и располагается над другой субъединицей, С-концом S2, Субъединица S2 опосредует последующее слияние между вирусными и клеточными мембранами хозяина, облегчая проникновение в хозяйскую клетку [10]. Исходя из этого механизма, блокада трансмембранной двойной сериновой протеазы (TMPRSS2) и АПФ-2 может замедлить нарастание вирусемии и ослабить прогрессирование болезни. Одним из эффективных блокаторов TMPRSS2 оказался хорошо известный противокашлевый и муколитический препарат бромгексин [11]. Кроме основных свойств, которые определяют показания к его использованию в лечении инфекций дыхательных путей и пневмоний, при COVID-19 можно надеяться на противовирусные эффекты бромгексина, который накапливается именно в бронхах и альвеолах [12].

Известно, что активность TMPRSS2 регулируется андрогенами, и, таким образом, альтернативной стратегией, отличной от селективного ингибирования TMPRSS2, будет модулирование экспрессии TMPRSS2 с использованием терапии, нацеленной на рецепторы андрогенов. Поэтому вторая идея связана с использованием другого хорошо известного препарата – спиронолактона. За счет блокады альдостерона этот препарат обладает антифибротическими свойствами и в эксперименте восстанавливает дыхательную функцию за счет уменьшения поражения альвеол [13]. Но при коронавирусной инфекции важны и его дополнительные антиандрогенные эффекты, которые всегда считались недостатками спиронолактона. Последнее особенно важно именно при COVID-19, так как активация и рецептора АПФ-2, и трансмембранной сериновой протеазы напрямую связана с мужскими половыми гормонами и избыточной активацией андрогеновых рецепторов [14]. Это объясняет более быстрое развитие и прогрессирование болезни у мужчин, особенно при выраженном гипергонадизме [15, 16].

Объединив эти две идеи, мы запланировали проведение открытого проспективного контролируемого исследования по применению сочетания бромгексина и спиронолактона у пациентов с умеренной тяжестью COVID-19 в сравнении со стандартной рекомендованной терапией: Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) [17].

## Организация и общие характеристики исследования

При переводе Университетской клиники МГУ на работу в качестве инфекционного госпиталя по лечению новой коронавирусной инфекции мы использовали стандартные временные протоколы лечения, рекомендованные Министерством здравоохранения РФ и Департаментом здравоохранения г. Москвы. Но не будучи полностью удовлетворенными достигнутыми результатами, мы запланировали проведение программы БИСКВИТ. Подробное обсуждение идеи и протокола этого исследования мы опубликовали ранее [17]. Оба препарата, которые мы использовали, имеют разрешения для применения на территории РФ и показания к использованию при инфекции дыхательных путей (бромгексин) и в качестве антифибротического средства (спиронолактон). Протокол одобрен 12 мая 2020 г. на заседании ЛЭК МНОЦ МГУ. Даже если бы наши предположения о замедлении течения вирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, оказались ложными, в любом случае назначение этих препаратов не могло ухудшить течение болезни. Это отличает использованную нами схему лечения от применения, к примеру, гидроксихлорохина, азитромицина, лопинавира/ритонавира, которые обладают целым спектром серьезных нежелательных эффектов (в том числе и кардиологических).

Исходно мы планировали проведение открытого проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования по применению сочетания бромгексина (8 мг x 4 раза в день) и спиронолактона (25–50 мг/сутки) в течение 10 дней у пациентов с умеренной выраженностью COVID-19 в сравнении со стандартной рекомендованной терапией [18]. Но особенности работы в период пандемии, желание максимально улучшить состояние потенциально «опасных» больных и быстро появившаяся уверенность клиницистов в эффективности применяемой схемы, привели к тому, что в режиме рандомизации было включено лишь 23 пациента. Кроме того, некоторым пациентам бромгексин был назначен открыто, еще до поступления в клинику. В дальнейшем пациенты включались без рандомизации. К моменту перевода госпиталя МНОЦ МГУ с COVID-19 на обычный режим работы было включено 33 пациента на комбинации бромгексин и спиронолактон. В группу контроля к этому моменту мы смогли включить 70 пациентов. Таким образом, всего в рамках программы было пролечено 103 пациента.

Критерием включения в исследование была подтвержденная новая коронавирусная инфекция (положительная ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2: 23 из 66 (34,8%) в группе контроля и 13 из 32 в группе активного лечения, а у оставшихся – типичная картина вирусной пневмонии

на МСКТ). Тяжесть поражения легких ограничивалась по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) I–II степени тяжести (КТ1 и КТ2, согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ 6–9-х версий), уровень СРБ не должен был превышать 60 мг/дл и сатурация кислорода на воздухе – в пределах 92–98%.

В качестве первичной конечной точки в исходном исследовании планировалось оценить динамику баллов по оригинальной шкале ШОКС–КОВИД, впервые использованной в исследовании ПУТНИК [10]. Эта шкала, включающая клиническую оценку тяжести, критерий степени воспаления (СРБ), риска тромбозов (Д-димер) и тяжесть поражения легких по данным КТ, отлично подтвердила эффективность пульстерапии гормонами, и мы использовали ее и в этом исследовании.

В итоговом анализе, кроме баллов по ШОКС–КОВИД, был также запланирован анализ количества дней до нормализации температуры (<37°C), количества дней госпитализации и трех компонентов этой шкалы ШОКС–КОВИД: динамика уровня СРБ, Д-димера, процента поражения легких по результатам КТ. В качестве дополнительной поисковой конечной точки оценивали элиминацию вируса к концу курса лечения (отрицательная ПЦР к РНК вируса SARS-CoV-2).

## Материал и методы

Характеристика всех 103 пациентов, включенных в исследование (33 из группы лечения и 70 из группы контроля), представлена в таблице 1а (дополнительные материалы к статье на сайте журнала). Учитывая, что исходные группы не были сбалансированы по ряду показателей, мы провели дополнительный анализ для исключения различий в сравниваемых группах (propensity match score). Результаты сравнения групп после такого анализа показаны в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы были сбалансированы. Средний возраст составлял 53 года (от 25 до 89 лет) при равном представительстве мужчин и женщин. У большинства больных отмечались лихорадка, снижение сатурации кислорода, одному больному в каждой группе требовалась кислородная поддержка, у пациентов была очевидная одышка. Уровень СРБ был в три раза выше нормы при исходно нормальных показателях свертываемости (Д-димер). Процент поражения легких по данным КТ в среднем соответствовал первой (легкой) степени тяжести поражения легких при КОВИД-пневмониях (КТ1). По суммарному риску клинических проявлений болезни (шкала NEWS-2) и суммарному риску (шкала ШОКС–КОВИД) пациенты соответствовали умеренной степени тяжести.

Анализ терапии показал, что около 1/3 пациентов в группе контроля был открыто назначен бромгексин,

Таблица 1. Исходные характеристики больных (Propensity match scores)

Характеристики	Контроль, n=33	Бромгексин- Спиринолактон, n=33	P
<i>Общие характеристики</i>			
Возраст, лет, среднее (СО)	53,0 (13,4)	52,4 (17,0)	0,873
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана [25%; 75%]	26,9 [25,6; 30,6]	27,5 [25,0; 32,0]	0,840
Мужчины, n (%)	15 (45,5%)	16 (48,5%)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (39,4%)	9 (27,3%)	0,433
ИБС, n (%)	1 (3,03%)	2 (6,06%)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	4 (12,5%)	1 (3,03%)	0,200
ХСН, n (%)	0 (0,00%)	2 (6,06%)	0,470
ХОБЛ, астма, n (%)	2 (6,06%)	1 (3,03%)	1,000
<i>Клинические характеристики</i>			
Температура, медиана [25%; 75%]	37,7 [36,8; 37,9]	37,7 [36,6; 38,0]	0,852
ЧДД, медиана [25%; 75%]	20,0 [17,0; 21,0]	20,0 [18,0; 20,0]	0,964
ЧСС, уд/мин, среднее (СО)	89,9 (16,1)	91,9 (12,1)	0,569
САД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	120 [120; 132]	124 [119; 132]	0,902
SO <sub>2</sub> , %, медиана [25%; 75%]	97,0 [95,0; 99,0]	96,0 [95,0; 99,0]	0,655
<i>Биохимические характеристики</i>			
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	15,2 [7,20; 23,5]	15,3 [6,07; 31,2]	0,974
Д-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,35 [0,28; 0,68]	0,31 [0,18; 0,50]	0,273
Фибриноген г/л, медиана [25%; 75%]	4,87 (1,15)	4,51 (1,10)	0,212
Лимфоциты 10Е <sup>9</sup> /л, медиана [25%; 75%]	1,53 (0,41)	1,38 (0,52)	0,180
Нейтрофилы 10Е <sup>9</sup> /л, медиана [25%; 75%]	3,39 [2,72; 4,31]	4,07 [2,31; 4,56]	0,509
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,10 [1,64; 3,04]	2,52 [1,78; 4,32]	0,102
Тромбоциты 10Е <sup>9</sup> /л, медиана [25%; 75%]	208 [172; 250]	209 [169; 250]	0,748
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	110 [56,6; 232]	93,9 [44,1; 184]	0,705
Глюкоза, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	5,68 [5,10; 6,14]	5,80 [5,30; 6,93]	0,210
Креатинин, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	84,8 (15,2)	87,0 (19,0)	0,612
Калий, медиана [25%; 75%]	4,10 [3,90; 4,40]	4,00 [3,90; 4,40]	0,890
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКДЕpi), медиана [25%; 75%]	79,1 (12,9)	78,8 (15,8)	0,932
<i>Поражение легких</i>			
Поражение по КТ (%), медиана [25%; 75%]	5,80 [2,50; 11,5]	7,60 [3,60; 13,4]	0,320
Стадия по КТ, медиана [25%; 75%]	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,000
<i>Общая оценка тяжести</i>			
Шкала NEWS-2, медиана [25%; 75%]	2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	0,222
Шкала NEWS-2, баллы, среднее (СО)	2,84 (1,82)	2,75 (1,83)	0,838
ШОКС-КОВИД, баллы, медиана [25%; 75%]	4,00 [2,00; 5,00]	4,00 [3,00; 4,00]	0,922
ШОКС-КОВИД, баллы, среднее (СО)	4,00 (1,59)	3,69 (1,64)	0,441
<i>Терапия</i>			
Бромгексин, n (%)	12 (36,4%)	33 (100%)	<0,001
Спиринолактон, n (%)	2 (6,06%)	33 (100%)	<0,001
Антибиотики, n (%)	33 (100%)	29 (93,5%)	0,233
Колхицин или гормоны, n (%)	6 (18,2%)	3 (9,09%)	0,489
Гидроксихлорохин, n (%)	7 (21,2%)	2 (6,06%)	0,155
Антикоагулянты, n (%)	33 (100%)	33 (100%)	1,000

СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SO<sub>2</sub> – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок.

Для шкал NEWS2 и ШОКС-КОВИД указаны как средние значения, так и медианы.

как симптоматическая терапия, что могло несколько микшировать различия между группами. Каждый пятый пациент в контрольной группе получал гидроксихлорохин. Значимых различий в назначении антибактериальной терапии, антикоагулянтов и противовоспалительных пре-

паратов (колхицин, глюкокортикоиды) между группами не было.

Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевины, глюкоза) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе.

ре AU480 Beckman Coulter (Германия); общий анализ крови (5 diff) на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation (Япония); исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, Д-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS (Франция).

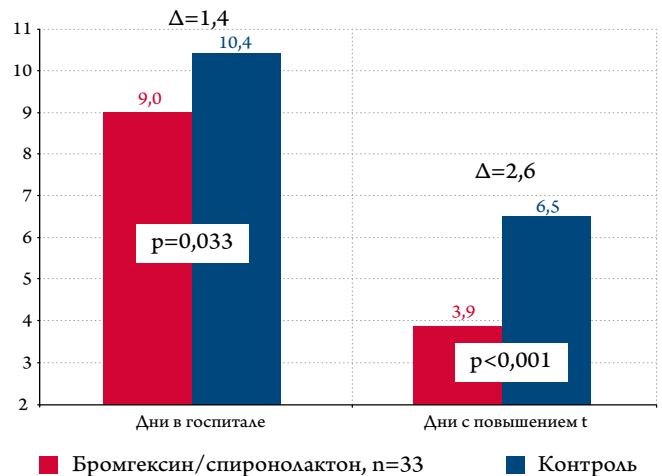
Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Score производства компании Siemens (ФРГ). Исследования выполнялись с толщиной среза 1 мм. При первом исследовании использовался стандартный протокол КТ с напряжением тока на трубке 120 кВ и автоматическим модулированием силы тока на трубке в диапазоне 200–400 мА, при повторных КТ применяли протокол низкодозной КТ с уменьшенными параметрами напряжения тока на трубке (100 или 110 кВ) и автоматической модуляцией тока на трубке в диапазоне 40–120 мА. При стандартном протоколе средняя лучевая нагрузка составляла  $3,9 \pm 0,4$  мЗв, при низкодозном –  $0,9 \pm 0,2$  мЗв. Исследования КТ выполнялись при поступлении и выписке пациента, в период госпитализации их повторяли по мере клинической необходимости, но не реже, чем один раз в 5 дней. Все полученные изображения в формате DICOM хранились в радиологической информационной сети (PACS/RIS) МНОЦ МГУ. Для обработки и анализа КТ использовались рабочие станции Syngo.via («Siemens»). При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 МЗ РФ 6–9-й версий (КТ1–КТ4), а также программы количественного анализа инфильтративных изменений легких при COVID-пневмониях «Мультивокс» (разработчик – компания «Гаммамед», Москва) и «Botkin.AI» (разработчик – компания «Интелоджик», Москва).

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы. Во-первых, шкалу тяжести дистресс- синдрома NEWS-2 [19], модернизированную для пациентов с COVID-19 [20]. И кроме того, нашу оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС–COVID), опубликованную ранее и приведенную выше [10].

### Статистическая обработка результатов

Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха в случае непараметрического распределения и в виде среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Сравнение коли-

**Рисунок 1.** Количество дней госпитализации и дней с повышенной температурой при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные для всех пациентов



чественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента при нормальном распределении.

Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия  $\chi^2$ , а также двустороннего точного теста Фишера.

Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовался критерий Уилкоксона при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении.

Для проведения propensity match использовался метод подбора nearest. Подбор проводился по следующим исходным параметрам: уровень СРБ и Д-димера, стадия по КТ, температура, баллы по ШОКС–COVID.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Статистический анализ проведен в программе R-студия с использованием языка программирования R.

### Результаты

Анализ по группе в целом выявил статистически значимое сокращение сроков госпитализации с 10,4 до 9,0 дней (на 1,5 дня,  $p=0,033$ ) и сроков сохранения повышенной температуры с 6,5 до 3,9 дней (на 2,6 дней,  $p<0,001$ ), что показано на рисунке 1.

Кроме более быстрой нормализации температуры, субъективно пациенты основной группы к третьему дню отмечали существенное уменьшение кашля, одышки и болевых ощущений в грудной клетке.

Основной анализ эффективности и безопасности терапии проводился в группах пациентов после уравнения

**Таблица 2.** Динамика основных клинических, биохимических и инструментальных показателей в процессе лечения бромгексином и спиронолактоном в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score

Показатель	Контроль, n=33		P	Бромгексин/Спиронолактон, n=33		P
	Исход	Лечение		Исход	Лечение	
ШОКС-КОВИД, среднее (СО)	4,56 (1,98)	2,39 (1,59)	0,007	3,67 (1,61)	2,12 (1,39)	<0,001
ШОКС-КОВИД, медиана [25%-75%]	4,00 [2,00; 5,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,013	4,00 [3,00; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	<0,001
ЧДД в 1 мин, медиана [25%-75%]	20,0 [17,0; 21,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,001	20,0 [18,0; 20,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,001
SaO <sub>2</sub> (%), медиана [25%; 75%]	97,0 [95,0; 99,0]	99,0 [98,0; 99,0]	0,001	96,0 [95,0; 99,0]	98,0 [97,0; 99,0]	0,077
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	15,2 [7,20; 23,5]	4,32 [2,42; 9,91]	<0,001	15,3 [6,07; 31,2]	4,09 [2,36; 8,19]	<0,001
Д-димер, мкг/мл медиана [25%; 75%]	0,35 [0,28; 0,68]	0,36 [0,22; 0,72]	0,900	0,31 [0,18; 0,50]	0,28 [0,19; 0,58]	0,850
Легкие по КТ (%), медиана [25%; 75%]	5,80 [2,50; 11,5]	6,60 [2,60; 13,7]	0,577	7,60 [3,60; 13,4]	7,35 [3,15; 14,2]	0,951
Лимфоциты 10E <sup>9</sup> /л, медиана [25%; 75%]	1,45 [1,22; 1,67]	1,84 [1,47; 2,41]	<0,001	1,34 [0,98; 1,67]	2,04 [1,43; 2,33]	<0,001
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,10 [1,64; 3,04]	1,31 [0,96; 1,55]	<0,001	2,52 [1,78; 4,32]	1,43 [1,13; 1,84]	<0,001
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	110 [56,6; 232]	362 [192; 954]	<0,001	93,9 [44,1; 184]	461 [205; 1189]	<0,001
Шкала News-2, среднее (СО)	2,33 (1,85)	1,00 (1,37)	<0,001	2,85 (1,89)	1,48 (1,70)	<0,001
Шкала News-2, медиана [25%; 75%]	2,00 [1,00; 4,00]	0,00 [0,00; 2,00]	<0,001	3,00 [1,00; 4,00]	1,00 [0,00; 3,00]	0,001

СО – стандартное отклонение; ЧДД – частота дыхательных движений; SO<sub>2</sub> – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок.

**Таблица 3.** Динамика основных клинических, биохимических и инструментальных показателей в процессе лечения бромгексином и спиронолактоном при начале лечения с первого дня или с задержкой

Показатель	Терапия с первого дня, n=23		Терапия не с первого дня, n=10		p между группами до и после лечения
	Исход	Лечение	Исход	Лечение	
ШОКС-КОВИД, медиана [25%;75%]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 2,75]	4,50 [4,00; 5,75]	2,00 [1,00; 2,50]	0,006/0,898
ШОКС-КОВИД, среднее (СО)	3,13 (1,25)	2,06 (1,26)	4,90 (1,73)	2,29 (1,80)	0,002/0,729
Δ исходно-лечение	-1,07 (1,45) [0,008]		-2,61 (1,50) [0,009]		0,012
ЧДД в 1 мин, среднее (СО)	18,7 (1,91)	17,5 (1,27)	20,4 (2,12)	18,0 (2,40)	0,047/0,558
Δ исходно-лечение	-1,26 (2,22) [0,019]		-2,40 (3,31) [0,037]		0,332
SaO <sub>2</sub> %, среднее (СО)	97,1 (1,81)	97,6 (1,20)	95,6 (1,96)	96,9 (3,93)	0,032/0,601
Δ исходно-лечение	0,52 (2,27)		1,30 (3,86)		0,564
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	9,75 [4,89; 17,5]	3,71 [1,52; 5,38]	39,8 [20,6; 65,2]	6,87 [3,92; 9,22]	0,001/0,117
Δ исходно-лечение	-6,04 [-11,75; -0,54]		-32,90 [-56,31; -12,50]		0,003
Д-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,25 [0,14; 0,43]	0,24 [0,18; 0,38]	0,44 [0,32; 0,52]	0,37 [0,24; 0,76]	0,048/0,160
Δ исходно-лечение	0,01 [-0,01; 0,10]		-0,07 [-0,27; -0,04]		0,058
Легкие по КТ (%), медиана [25%; 75%]	5,90 [2,80; 12,2]	7,35 [3,15; 13,7]	10,8 [6,85; 15,1]	9,75 [5,47; 21,2]	0,170/0,573
Δ исходно-лечение	1,45 (9,42)		-1,05 (12,4)		0,967
Лимфоциты, 10E <sup>9</sup> /л, медиана [25%; 75%]	1,47 (0,53)	1,97 (0,56)	1,16 (0,47)	1,78 (0,58)	0,111/0,397
Δ исходно-лечение	0,50 (0,56)		0,62 (0,49)		0,545
Нейтрофилы/лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,29 [1,55; 4,11]	1,43 [1,03; 1,71]	3,51 [2,53; 6,38]	1,43 [1,31; 2,71]	0,078/0,196
Δ исходно – лечение	-0,86 (1,98)		-2,08 (2,59)		0,211
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	148 [77,3; 360]	551 [379; 1309]	35,8 [14,3; 55,9]	230 [184; 460]	0,001/0,002
Δ исходно-лечение	397 [54,6; 594]		205 [148; 366]		0,457
Калий, ммоль/л, среднее (СО)	4,21 (0,34)	4,70 (0,37)	3,50 (1,17)	4,61 (0,50)	0,069/0,635
Δ исходно-лечение	0,49 (0,43) [0,000036]		1,11 (1,33) [0,018]		0,181

СО – стандартное отклонение; ЧДД – частота дыхательных движений; SO<sub>2</sub> – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок.

(propensity match score). На рисунке 2 представлена динамика баллов по шкале ШОКС-КОВИД в обеих группах к 10-му дню лечения (первичная конечная точка исследования). Статистически значимое улучшение этого показателя отмечалось в обеих группах пациентов, при отсутствии различий между группами.

Динамика основных показателей, характеризующих тяжесть пациентов с COVID-19, в том числе входящих в шкалу ШОКС, представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в обеих группах к 10-му дню имело место статистически значимое улучшение клинического состояния (ЧДД, сатурации крови кислородом

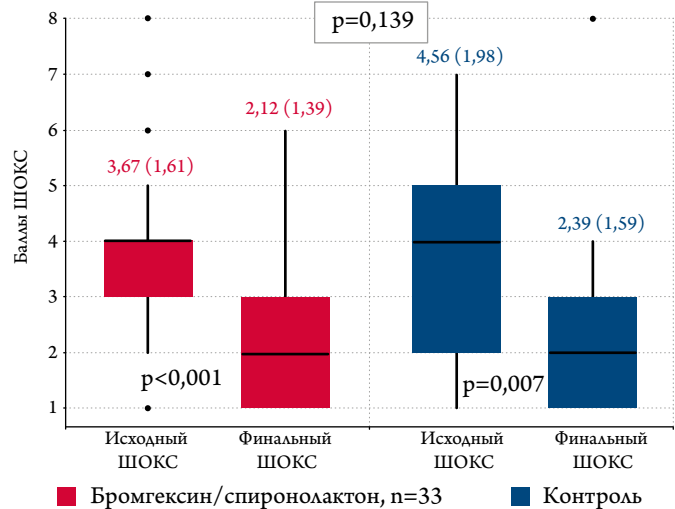
и баллов по шкале NEWS-2), нормализовался уровень СРБ, возросло количество лимфоцитов. На фоне антикоагулянтной терапии не отмечено увеличения уровня D-димера, что можно связать с применением антикоагулянтной терапии у всех пациентов. Полностью блокировалась возможность прогрессирования болезни и расширения зоны поражения легких по КТ. Два основных показателя аутоиммунного воспаления (индекс нейтрофилы/лимфоциты и соотношение лимфоцитов и СРБ) существенно улучшались в обеих группах. Причем количественно прирост последнего показателя в группе лечения бромгексином и спиронолактоном увеличивался более существенно, чем в контроле (+367 против +252), но различия не достигали статистической значимости.

На рисунке 3 представлена динамика основной вторичной точки исследования: дней до нормализации температуры и дней пребывания в госпитале. Как показано на рисунке, нормализация температуры в процессе лечения бромгексином и спиронолактоном происходила к четвертым суткам, что на 2 дня или в полтора раза быстрее, чем в контроле, и различия статистически значимы. Полученные результаты поставили вопрос о правильности выбора единственной временной конечной точки – 10 дней лечения, так как существенные различия между группами отмечались раньше и могли нивелироваться к 10-му дню. Это известно по данным и других исследований [21, 14].

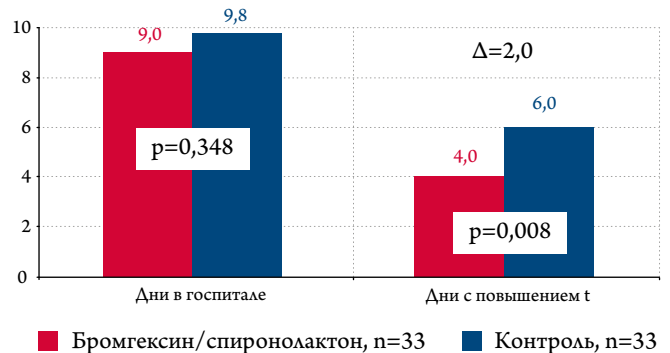
Поэтому мы провели дополнительные анализы, включая выявление вируса методом ПЦР (исходно данные имелись у 62 из 66 пациентов, а к концу у 30 больных, так как часть из них была выписана до 10-го дня).

Как следует из рисунка 4, элиминация вируса к 10-му дню в группе лечения бромгексином и спиронолактоном

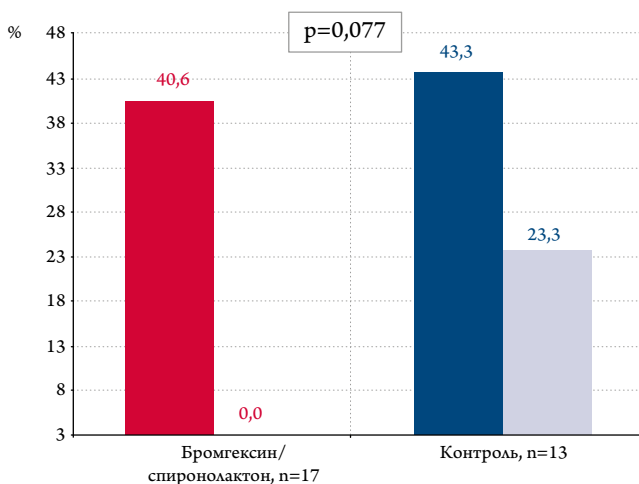
**Рисунок 2.** Динамика баллов по шкале ШОКС–КОВИД (первичная конечная точка) при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score



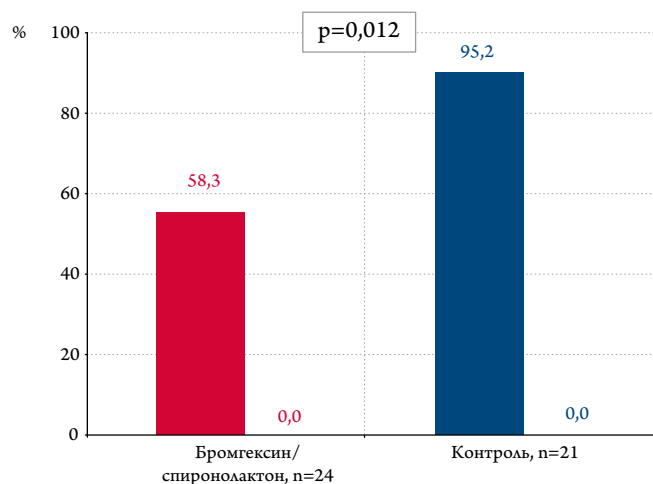
**Рисунок 3.** Количество дней с повышенной температурой и дней госпитализации при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score



**Рисунок 4.** Динамика выявления вируса (по тесту ПЦР) и комбинация положительная ПЦР на 10-й день или более длительная (≥10 суток) госпитализация при лечении комбинацией бромгексина и спиронолактона в сравнении с контролем. Данные пациентов, отобранных по методике propensity match score



(+) ПЦР реакция на РНК вируса SARS-Cov-2



(+) ПЦР реакция и госпитализация ≥ 10 дней

зафиксирована у всех пациентов, в то время как в группе контроля у 23,3% пациентов продолжало определяться состояние вирусемии ( $n=30$ ). Различия не достигали статистической значимости, но имелась явная тенденция в пользу применения комбинации бромгексина и спиронолактона ( $p=0,077$ ). Число пациентов, имевших положительную ПЦР на вирус SARS-CoV-2 на 10-й день госпитализации или более длительную ( $\geq 10$  дней) госпитализацию, в группе контроля составило 20/21 (95,2%), а в группе лечения бромгексином и спиронолактоном лишь 14/24 (58,3%). Различия оказались статистически значимыми ( $p=0,012$ ).

При анализе ПЦР тестов перед выпиской 3 (15,8%) пациентов в группе контроля и 0 (0%) в группе комбинации имели положительную ПЦР реакцию на вирус SARS-CoV-2 перед выпиской ( $n=41$ ,  $p=0,097$ ).

Интерес представил и анализ времени начала лечения комбинацией бромгексина и спиронолактона. Из обследованной группы 23 пациента начали лечение в 1-й день поступления в клинику, а оставшиеся 10 больных в среднем на 3,5 [2,0; 5,0] или на 2,5 дня позже.

Средний балл по ШОКС–КОВИД при начале лечения с первых суток госпитализации составил 3,13 балла против 4,90 ( $p=0,012$ ) при более позднем начале терапии, сатурация кислорода – 98% и 95% ( $p=0,032$ ), одышка – 18,7 и 20,4 дыхательных движений в 1 мин ( $p=0,047$ ) соответственно. Величина СРБ была увеличена в 4 раза у пациентов с задержкой начала терапии с 9,75 до 39,8 мг/дл ( $p<0,001$ ), а соотношение лимфоциты/СРБ снижено со 148 до 35,8 ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о серьезном усугублении системного воспаления. Показатель Д-димера при задержке начала терапии бромгексином и спиронолактоном, хотя и оставался в пределах нормы, также был значимо выше, чем в группе сравнения ( $p=0,048$ ). Средняя величина поражения легких по КТ тоже была выше при более позднем начале применения бромгексина и спиронолактона – 10,7% против 5,9%, но различия оказались статистически незначимыми. И кроме этого, заметные, хотя и не достигавшие статистической значимости различия были отмечены по уровню калия плазмы: 4,20 ммоль/л при начале лечения с первого дня и 3,51 ммоль/л ( $p=0,069$ ) при начале лечения с задержкой (не с первого дня).

Лечение было успешным в обеих группах, причем при более позднем начале терапии отмечалось статистически значимо большее снижение баллов по ШОКС–КОВИД ( $p=0,012$ ) и к 10-му дню различия в тяжести состояния пациентов по этой шкале исчезали. То же самое касается клинических проявлений: различия по ЧДД и сатурации кислорода к 10-му дню между группами отсутствовали.

Время до нормализации температуры составило 4 [3; 4] дня при раннем и 3,5 [2,25; 4,75] дня при более

позднем начале лечения ( $p=0,786$ ). Но в группе более позднего начала лечения нестероидные противовоспалительные препараты использовались в 77,8% случаев против 22,7% в группе начала лечения с первого дня ( $p=0,007$ ). Заметные отличия касались и количества дней пребывания в стационаре. В группе, начавшей лечение в первый день, выписка состоялась через 8,26 дней, а при задержке терапии – через 10,6 дней ( $p=0,088$ ).

Наиболее отчетливая разница касалась исходного уровня СРБ, но в процессе лечения эти драматические различия практически исчезали, так как снижение этого показателя было гораздо более заметным в группе позднего начала лечения ( $p=0,003$ ). Это подтверждает реальную эффективность комбинации бромгексин/спиронолактон. Снижение уровня СРБ при более позднем начале лечения достигло 83% (!) и этот показатель практически нормализовался. Кроме этого, другой показатель воспаления – соотношение лимфоциты/СРБ статистически значимо увеличился в обеих группах, но различия между группами остались статистически незначимыми.

По остальным показателям различия к концу наблюдения (на 10-е сутки) между группами отсутствовали. Особо необходимо отметить статистически значимое увеличение и нормализацию уровня калия плазмы в обеих подгруппах: с 4,21 до 4,79 ммоль/л при начале лечения с первого дня и с 3,50 до 4,61 ммоль/л в группе отсроченного начала терапии бромгексином и спиронолактоном.

За время лечения в группе бромгексина и спиронолактона не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления, в то время как в группе контроля они зафиксированы в 4,3% случаев.

## Обсуждение

К настоящему времени единственным средством лечения больных с COVID-19 при развившейся двусторонней пневмонии, способным положительно влиять на течение болезни и прогноз пациентов, является противовоспалительная терапия с помощью глюкокортикостероидов [10, 13, 15, 22]. Однако не прекращаются попытки предупреждения прогрессирования новой коронавирусной инфекции на относительно ранних этапах.

К сожалению, надежды на применение гидроксихлорохина и неспецифического противовирусного препарата лопинавир/ритонавир, по результатам проспективного рандомизированного исследования (РКИ) RECOVERY, не оправдались [2, 16, 23]. Мало того, что они не сокращали сроков течения болезни и не предупреждали смертность, но и вызывали серьезные нежелательные побочные реакции. Еще один многообещающий противовирусный препарат ремдесивир, несмотря на все надежды, также не имеет убедительных доказательств положительного действия при COVID-19. Только что опубликованы



результаты самого большого (405 госпиталей в 30 странах, 11266 пациентов, 1253 смертей), проводившегося под эгидой ВОЗ РКИ SOLIDARITY, сообщил о неэффективности и ремдесивира: относительный риск смерти равен 0,95 (0,81–1,11,  $p=0,50$ ; 301/2743 в группе ремдесивира против 303/2708 в контроле); также как гидроксихлорохина: относительный риск смерти равен 1,19 (0,89–1,59,  $p=0,23$ ; 104/947 в группе гидроксихлорохина против 84/906 в контроле); лопинавира/ритонавира: относительный риск смерти равен 1,00 (0,79–1,25,  $p=0,97$ ; 148/1399 в группе лопинавира/ритонавира против 146/1372 в контроле) и интерферон- $\beta$ 1а: относительный риск смерти равен 1,16 (0,96–1,39,  $p=0,11$ ; 243/2050 в группе интерферона против 216/2050 в контроле) [24, 17]. Убедительных положительных результатов контролируемых исследований с применением фавипиравира в лечении новой коронавирусной инфекции до настоящего времени нет. В первом исследовании в Китае фавипиравир более значительно улучшал клиническое состояние к 7-му дню лечения в сравнении с арбидолом ( $p=0,02$ ). Сокращение сроков гипертермии составило всего 1,7 дня и кашля 1,75 дня без статистически значимых различий по числу пациентов, требовавших кислородной поддержки и перевода в ОРИТ и на ИВЛ [25, 18]. Кроме того, у 13,8% пациентов на фавипиравире имели место серьезные побочные реакции, в частности, повышение уровня мочевой кислоты. Во втором исследовании (на 35 пациентах) отмечена более быстрая элиминация вируса в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, в среднем с 11 до 4 дней при 11,4% побочных реакций [26, 19].

Однако пресс-релиз контролируемого исследования в Японии на 156 больных предполагает возможность сокращения сроков острой стадии заболевания на 2,8 дня [7, 32] ([www.pharmaceutical-technology.com/news/fujifilm-avigan-covid-data/#:~:text=Japan's%20Fujifilm%20Toyama%20Chemical%20plans,in%20Japan%20to%20treat%20influenza](http://www.pharmaceutical-technology.com/news/fujifilm-avigan-covid-data/#:~:text=Japan's%20Fujifilm%20Toyama%20Chemical%20plans,in%20Japan%20to%20treat%20influenza)).

В любом случае, как и любые противовирусные препараты, они тем более эффективны, чем раньше будут применены [27, 20]. В отличие от сезонного гриппа, в случае с COVID-19 вирусемия как правило предшествует появлению симптомов, поэтому начало терапии будет запаздывать.

Поэтому настоящее исследование было посвящено применению препаратов, способных блокировать (или замедлять) вход вируса SARS-CoV-2 в клетки и уменьшать степень и скорость его репликации. Сразу необходимо оговориться, что практически все пациенты обеих групп находились на лечении низкомолекулярными гепаринами. Основным принципом был поиск препаратов, доступных, безопасных и прямо рекомендованных для лечения инфекции дыхательной системы, пневмонии и ле-

гочного фиброза. Целесообразность симптоматического применение бромгексина – известного противокашлевого и муколитического средства при пневмониях не вызывает сомнений. Его дополнительные свойства, связанные с блокадой TMRPSS-2, ответственной за вход вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки альвеол, были выявлены несколько лет назад [28, 21]. А свежие экспериментальные исследования подтвердили способность бромгексина блокировать активность и основного клеточного рецептора АПФ-2 [29, 22]. Более того, только что завершившееся контролируемое исследование с бромгексином на 78 пациентах продемонстрировало статистически значимое снижение перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (2/39 против 11/39,  $p=0,006$ ), необходимость ИВЛ (1/39 против 9/39,  $p=0,007$ ) и снижение смертности (0 против 5,  $p=0,027$ ) [30, 23].

Точно также и спиронолактон – известный доступный антифибротический препарат с минимумом побочных эффектов при использовании в малых дозах доказал возможность уменьшать процесс поражения легочной ткани при экспериментальном и медикаментозном альвеолите [13, 31, 9, 39] (<http://ijrr.com/article-1-2461-en.html>). 37% пациентов с COVID-19 имеют гипокалиемию (3–3,5 ммоль/л) и еще 18% выраженную гипокалиемию (<3,0 ммоль/л), которую связывают с выраженностью воспалительного процесса и тяжестью прогноза [32, 24]. Предполагается, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как реакция контррегуляции в ответ на блокаду вирусом рецепторов АПФ-2 реализуется гипокалиемией, связанной с факторами воспаления. Спиринолактон обладает выраженным антиальдостероновым и калийсберегающим действием, в ряде случаев даже избыточным эффектом [33, 25].

Активация АПФ-2 рецепторов и TMRPSS2 более выражена у мужчин, что объясняет у них более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [16, 11]. Высокое содержание рецепторов ADAM-17, отвечающих за клиренс рецепторов АПФ-2, отмечается в яичках и простате и снижается с возрастом, что связано с уменьшением синтеза тестостерона [34, 40] (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151694-ADAM17/tissue>). Кроме стимулирующего влияния на экспрессию АПФ-2, мужские половые гормоны тестостерон и дигидротестостерон активируют андрогеновые рецепторы, которые ответственны за увеличение экспрессии TMRPSS2, необходимой для эндцитоза вируса SARS-CoV-2 и входа его в клетки [35, 26]. Результаты исследований, проведенных в Испании, позволили предположить более быстрое и агрессивное течение новой коронавирусной инфекции у мужчин с высоким уровнем тестостерона (облысение, избыточное оволосение на лице и теле, угревая сыпь) и негативный

прогноз у этой категории больных [15, 10]. Хорошо известен факт нахождения андрогеновых рецепторов в легочной ткани, что частично объясняет большую частоту рака легких у мужчин [36, 27]. Не удивительно, что наличие рака у мужчин достоверно повышало риск положительной ПЦР на вирус SARS-CoV-2 в 1,79 раза ( $p < 0,0001$ ) и смертность от COVID-19 при раке простаты увеличивалась более, чем в 2 раза [37, 28]. Но среди больных, получающих андрогенно-депривационную терапию, подавляющую синтез половых гормонов, шанс заболеть COVID-19, в том числе тяжелой формой болезни, снижался в 4,05 раза ( $p < 0,0001$ ).

Спиринолактон, кроме блокады минералокортикоидных рецепторов, обладает влиянием на андрогеновые рецепторы [38, 29]. За счет дополнительного антиандрогенного действия снижения уровня тестостерона этот препарат вызывает развитие гинекомастии, что считается его побочным эффектом при лечении кардиологических больных [39, 30]. Но при COVID-19 спиринолактон, ослабляя воздействие тестостерона и дигидротестостерона, может одновременно блокировать два ключевых компонента для входа вируса SARS-CoV-2 в клетки: и рецептор АПФ-2, и вспомогательную протеазу TMPRSS2 [40, 41, 31, 41] (Cadegiani F et al., [www.researchgate.net/publication/341103985](http://www.researchgate.net/publication/341103985)).

Полученные в исследовании БИСКВИТ результаты полностью подтвердили нашу гипотезу. Лечение комбинацией бромгексина и спиринолактона позволило статистически значимо уменьшить время до нормализации температуры на 2,6 дня среди всех обследованных и на 2 дня или в полтора раза у больных после выравнивания групп ( $p < 0,001$ ). Это сопровождалось быстрым (к 4-му дню) улучшением клинического состояния в виде уменьшения кашля, тяжести и заложенности в груди при полном отсутствии нежелательных реакций.

Сложности ведения пациентов с COVID-19 с непредсказуемым и быстро прогрессирующим течением заболевания, крайне обременяющим медицинский персонал, требуют поиска простых протоколов исследований. Поэтому в протоколе БИСКВИТ мы запланировали только 2 точки: стартовую и завершающую 10-дневное лечение. Задним числом очевидно, что дополнительное промежуточное исследование (на 4–5-й день) могло выявить раннее и большее преимущество терапии бромгексином и спиринолактоном перед стандартным ведением пациентов с COVID-19. С подобным сталкивались и другие исследователи [21, 14]. Но и в условиях нашего протокола мы не выявили ни одного побочного эффекта лечения в группе бромгексина и спиринолактона по сравнению с 4,33% в группе контроля. Кроме этого, такая терапия разгружала персонал, кратно сокращая количество электрокардиографических исследований с расчетом интервалов QT, что имеет место при применении гидроксичлорохина, азитромицина и лопинавира/ритонавира. Пациенты, получавшие бромгексин и спиринолактон, достоверно

быстрее (на 1,5 дня,  $p = 0,033$ ) выписывались из стационара при анализе всех 103 пациентов, включенных в исследование. У 100% пациентов группы активного ведения была зафиксирована элиминация вируса при том, что в группе контроля он выявлялся у 22,3% пациентов ( $p = 0,077$ ) и статистически значимо меньше пациентов имели положительную ПЦР или выписывались после 10-го дня ( $p = 0,012$ ). Обращает на себя внимание, что в группе контроля почти все больные (95,2%) имели положительную ПЦР и/или провели в стационаре более 10 дней, а при лечении бромгексином и спиринолактоном число таких пациентов уменьшилось почти до половины (58,3%). Отношение шансов иметь положительную ПЦР или госпитализацию длительностью  $\geq 10$  дней составило 0,07 (95% ДИ: 0,008–0,61:  $p = 0,016$ ) при лечении бромгексином и спиринолактоном по сравнению с контролем (анализ был проведен на 45 из 66 больных). Дополнительно нас обнадежил факт, что еще одно исследование с бромгексином закончилось с явно положительными результатами, о чем мы говорили ранее [30, 23].

Именно количество дней до нормализации температуры, скорость выхода больного из острой стадии болезни и степень элиминации вируса используются, как конечные точки в большинстве исследований при лечении новой коронавирусной инфекции, особенно на ранних этапах развития болезни. Мы попытались в качестве первичной конечной точки использовать комбинированный показатель – баллы по шкале ШОКС–КОВИД, предложенной нами в исследовании ПУТНИК по лечению тяжелых пациентов с COVID-19 глюкокортикостероидами [10, 13]. Эта шкала, включающая клиническую оценку тяжести, критерий степени воспаления (СРБ), риска тромбозов (Д-димер) и тяжесть поражения легких по КТ, отлично подтвердила эффективность пульстерапии гормонами. В настоящем исследовании баллы по ШОКС–КОВИД имели тесную достоверную связь как с количеством дней пребывания пациентов в клинике, так и с количеством дней с повышением температуры, что позволяет позитивно оценить значимость и адекватность этого инструмента.

В настоящем исследовании динамика баллов по ШОКС–КОВИД также отражала значимое улучшение состояния в обеих группах пациентов. Но для выявления различий в динамике состояния двух групп пациентов с начальными стадиями COVID-19, особенно только при двух заранее фиксированных точках исследования, этот показатель оказался недостаточно чувствительным. Однако даже при отсутствии статистически значимых различий по всем изучаемым показателям мы можем констатировать отсутствие риска нежелательных явлений и достаточно высокую эффективность терапии бромгексином и спиринолактоном у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Вторым «горизонтом» данного исследования был сравнительный анализ эффективности лечения этой комбина-

цией с первого дня госпитализации или с задержкой всего на 2,5 дня.

Однако, что очень важно, терапия бромгексином со спиронолактоном не только не теряла эффективности, но и оказалась более результативной у пациентов с более выраженными симптомами болезни, которых начали лечить позже. К концу наблюдения (10-й день) пациенты, начавшие лечение с первого и не с первого дня, сравнялись по большинству параметров. У них статистически более существенно уменьшились уровень СРБ, количество баллов по ШОКС–КОВИД и нормализовался уровень калия плазмы. Хотя наиболее чувствительный показатель соотношения лимфоциты/СРБ оставался более высоким в группе больных с отсроченным началом терапии. Это подчеркивает целесообразность раннего начала лечения, но не нивелирует положительный эффект бромгексина/спиронолактона даже при отсроченном начале терапии, в отличие от противовирусных лекарств.

### Заключение

Таким образом, комбинация бромгексина со спиронолактоном представляет собой эффективный и безопасный

путь лечения новой коронавирусной инфекции, позволяющий достигать более быстрой нормализации клинического состояния, в полтора раза быстрее нормализовать температуру и снижать комбинированный показатель вирусной нагрузки или длительности госпитализации ( $\geq 10$  дней), что можно трактовать как замедление прогрессирования болезни.

### Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования относится отсутствие полноценной рандомизации, неполные данные по ПЦР к 10-му дню лечения и открытое назначение бромгексина некоторым пациентам в группе контроля.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова и поддержана грантом РФФИ 20-04-60487.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.11.2020

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
2. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020;396(10259):1345–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2007764. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
4. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
5. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY et al. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(7):1384–6. DOI: 10.1681/ASN.2020050589
6. Fan Q, Zhang B, Ma J, Zhang S. Safety profile of the antiviral drug remdesivir: An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110532. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110532
7. Pharmaceutical technology. Fujifilm to seek approval for Avigan in Covid-19 after positive data. 23 September 2020. [Internet] Available at: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/fujifilm-avigan-covid-data/#:~:text=Japan's%20Fujifilm%20Toyama%20Chemical%20plans,in%20Japan%20to%20treat%20influenza>
8. Medvestnik. RDIF announced the first results of the Favipiravir study for COVID-19 in Russia. 14.05.2020. [Russian: Медвестник. РФПИ объявил первые результаты исследования «Фавипиравира» при COVID-19 в России. 14.05.2020] [Internet] Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Bolee-poloviny-prinimavshih-Favipiravir-uchastnikov-issledovaniy-izlechilis-ot-koronavirusa.html>
9. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf?1603730062](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062). [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf?1603730062](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062)]
10. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and throMboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Матскеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15-29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
11. Sonawane K, Barale SS, Dhanavade MJ, Waghmare SR, Nadaf NH, Kamble SA et al. Homology Modeling and Docking Studies of TMPRSS2 with Experimentally Known Inhibitors Camostat Mesylate, Nafamostat and Bromhexine Hydrochloride to Control SARS-Coronavirus-2. 2020. [Av. at: [https://chemrxiv.org/articles/Homology\\_Modeling\\_and\\_Docking\\_Studies\\_of\\_TMPRSS2\\_with\\_Experimentally\\_Known\\_Inhibitors\\_Camostat\\_Mesylate\\_Nafamostat\\_and\\_Bromhexine\\_Hydrochloride\\_to\\_Control\\_SARS-Coronavirus-2/12162360/1](https://chemrxiv.org/articles/Homology_Modeling_and_Docking_Studies_of_TMPRSS2_with_Experimentally_Known_Inhibitors_Camostat_Mesylate_Nafamostat_and_Bromhexine_Hydrochloride_to_Control_SARS-Coronavirus-2/12162360/1)].
12. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017;12(1):7. DOI: 10.1186/s40248-017-0088-1
13. Ji W-J, Ma Y-Q, Zhou X, Zhang Y-D, Lu R-Y, Guo Z-Z et al. Spiro-lactone Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Injury Partially via

- Modulating Mononuclear Phagocyte Phenotype Switching in Circulating and Alveolar Compartments. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81090. DOI: 10.1371/journal.pone.0081090
14. Wambier CG, Goren A, Ossimetha A, Nau G, Qureshi AA. Androgen-driven COVID-19 pandemic theory. *ResearchGate*. 2020; DOI: 10.13140/RG.2.2.21254.11848
  15. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain – A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(7):1545–7. DOI: 10.1111/jocd.13443
  16. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047878>].
  17. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plislyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спинонолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (BISCUIT). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
  18. Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. Open Label Randomized Clinical Trial Bromhexine And Spironolactone For CoronaVirUs Infection Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04424134*. 2020. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424134>].
  19. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. [Av. at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>]. 2017.
  20. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
  21. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048. DOI: 10.1001/jama.2020.16349
  22. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
  23. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.15.20151852>].
  24. WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.15.20209817>]. 2020.
  25. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–36. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
  26. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
  27. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10238):1695–704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
  28. Shen LW, Mao HJ, Wu YL, Tanaka Y, Zhang W. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie*. 2017;142:1–10. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.07.016
  29. Olaleye OA, Kaur M, Onyenaka CC. Ambroxol Hydrochloride Inhibits the Interaction between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein’s Receptor Binding Domain and Recombinant Human ACE2. [Av. at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.13.295691>]. 2020.
  30. Ansarin K, Tolouian R, Ardalan M, Taghizadieh A, Varshochi M, Teimouri S et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *BioImpacts*. 2020;10(4):209–15. DOI: 10.34172/bi.2020.27
  31. Yavas G, Yavas C, Celik E, Sen E, Ata O, Afsar RE. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *International Journal of Radiation Research*. 2019;17(1):87–95. [Av. at: <http://ijrr.com/article-1-2461-en.html>]
  32. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2011122. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
  33. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
  34. The Human Protein Atlas. Tissue expression of ADAM17. [Internet] Available at: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151694-ADAM17/tissue>
  35. Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Research*. 1999;59(17):4180–4. PMID: 10485450
  36. Mikkonen L, Pihlajamaa P, Sahu B, Zhang F-P, Jänne OA. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;317(1–2):14–24. DOI: 10.1016/j.mce.2009.12.022
  37. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N=4 532). *Annals of Oncology*. 2020;31(8):1040–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
  38. Loriaux DL. Spironolactone and Endocrine Dysfunction. *Annals of Internal Medicine*. 1976;85(5):630. DOI: 10.7326/0003-4819-85-5-630
  39. McMullen GR, Van Herle AJ. Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1993;16(11):925–32. DOI: 10.1007/BF03348960
  40. Liaudet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Critical Care*. 2020;24(1):318. DOI: 10.1186/s13054-020-03055-6
  41. Flávio C, Wambier C, Goren A. Spironolactone protection for SARS-CoV-2: Targeting androgens and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *ResearchGate*. 2020; [Av. at: <https://www.researchgate.net/publication/341103985>]