

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43

### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУКЦИНАТОВ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

К. Г. Шаповалов<sup>1,2</sup>, Г. А. Цыденпилов<sup>1,2</sup>, С. А. Лукьянов<sup>1,2</sup>,  
Ю. С. Трусова<sup>2</sup>, В. А. Коннов<sup>1,2</sup>

Глобальная проблема человечества в 2020 г. — оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. На фоне неудовлетворительных результатов исследований эффективности противовирусных препаратов особое значение приобретает патогенетическая терапия. Как правило, пациенты с тяжелыми формами COVID-19 страдают хроническими сопутствующими заболеваниями, обострение которых нередко является ведущей причиной неблагоприятного исхода. Цель работы — анализ клинической практики применения лекарственных препаратов на основе сукцинатов (солей янтарной кислоты) при лечении тяжелых форм COVID-19. Ретроспективное исследование схем терапии пациентов (223) с тяжелыми формами COVID-19 показало, что около 27 % пациентов получали лекарственные препараты метаболического действия, содержащие сукцинат в качестве одного из активных компонентов. Основными показаниями для назначения являлись сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, декомпенсация сахарного диабета, дисциркуляторная энцефалопатия, астения. При этом реамберин (дезинтоксикационное средство) применяли в среднем 4,8 дня (от 2 до 11), ремаксол (гепатопротективное средство) — 6,5 дня (от 1 до 18), цитофлавин (нейропротективное средство) — 5,7 дня (от 2 до 10). Установлена целесообразность проведения проспективных рандомизированных клинических исследований эффективности включения сукцинатсодержащих препаратов в схемы терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 с целью повышения качества медицинской помощи, оказываемой данной категории больных.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; COVID-19; сукцинаты; интенсивная терапия; гипоксия; проспективные исследования.

Внезапное появление и широкое распространение COVID-19 оказалось существенной проблемой для систем здравоохранения большинства стран мира [1, 12, 13]. Формирование потока пациентов с тяжелыми формами заболевания поставило задачу разработки схем лечения. Однако большинство препаратов противовирусной направленности не проявили значимого эффекта [1]. Как следствие, медицинское сообщество вынуждено проводить поиск лекарственных средств (ЛС) патогенетического и симптоматического действия. А основная идея курации тяжелых форм COVID-19 сводится к поддержанию жизненно важных функций организма до момента проявления специфического иммунного ответа. Выполнено значительное количество исследований по оценке эффективности ис-

пользования глюкокортикостероидов, антицитокиновых средств, препаратов сурфактанта и пр. [6, 7, 9, 10].

В настоящее время сформулированы предикторы тяжелого течения COVID-19: пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкопатология, ожирение, иммунопатии [10, 12, 13]. Между тем, при неблагоприятном исходе заболевания довольно часто возникает вопрос о том, почему умер больной: из-за COVID-19 или обострения и осложнений сопутствующего заболевания. Поэтому существенное значение при лечении пациентов с COVID-19 приобретает коррекция сопутствующей суб- или декомпенсированной патологии. После первоначального этапа поиска и обоснования введения в схемы лечения противовирусных ЛС, клиницисты столкнулись с проблемой отсутствия препаратов с доказанной эффективностью. Это способствовало смещению интереса в сторону ЛС, влияющих на разные патогенетические звенья этого заболевания. Одними из наиболее доступных и известных ЛС с хорошим профилем безопасности в отечественной системе здравоохранения уже длительное время являются сукцинаты. Их влияние на

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Россия, 672000, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, 39А.

<sup>2</sup> ГУЗ Городская клиническая больница № 1 Министерства здравоохранения Забайкальского края, Россия, 672010, Забайкальский край, Чита, ул. Ленина, 8.

течение комплекса типовых патофизиологических процессов описано при сердечно-сосудистых, неврологических, инфекционно-воспалительных заболеваниях, патологии печени, нарушениях обменных процессов и пр. [2, 5]. Постепенное смещение фокуса терапии от влияния на возбудителя к поддержанию адекватной функциональной активности систем организма привело к пониманию важности терапии сопутствующей и фоновой патологии. Причем, как оказалось, ее течение у пациентов с COVID-19 может определять исход заболевания даже в большей мере, чем тяжесть самой острой респираторной патологии [7, 10, 12].

Цель исследования — оценка включения сукцинатсодержащих ЛС в схемы терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

Выполнено ретроспективное несравнительное исследование, в ходе которого изучали складывающуюся практику назначения ЛС на основе янтарной кислоты в составе патогенетической терапии пациентов с НКИ. Исследование проводилось на базе ГУЗ “Городская клиническая больница № 1” (Забайкальский край, г. Чита). Временной интервал наблюдения больных — с 15 мая по 31 июля 2020 г. Общая коечная емкость медицинской организации составляла 320 коек, из них 24 — койки интенсивной терапии. Согласно разработанной схеме маршрутизации, в данный стационар направлялись все пациенты с тяжелыми формами COVID-19. Схема терапии больных, в том числе назначение противовирусных, антибактериальных, противовоспалительных ЛС соответствовала актуальным версиям временных Методических рекомендаций Минздрава России “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19”. При наличии показаний осуществляли респираторную поддержку пациентов [1].

Статистическую обработку выполняли с помощью программы “Microsoft Excel 2016”.

Общее количество пациентов, госпитализированных с тяжелыми формами COVID-19 за указанный период времени, составило 223 человека. При анализе применения ЛС выявлено, что 60 пациентам (26,9 %) назначали внутривенно сукцинатсодержащие препара-

ты, а именно реамберин ( $n = 30$ ), ремаксол ( $n = 11$ ), цитофлавин ( $n = 21$ ), при этом в 2 случаях препараты данной группы комбинировали. Средний возраст этих больных составил 63,6 года (от 22 до 88 лет). Тяжесть состояния пациентов выделенной группы и летальность значимо не отличались от таковых показателей у остальной группы пациентов. Более чем у 93 % этих больных возникала потребность в респираторной поддержке. Не вызывает сомнений развитие критической гипоксии у большинства пациентов с COVID-19. Одной из важных точек приложения действия препаратов группы сукцинатов является тканевая гипоксия, которая безусловно развивается при жизнеугрожающих расстройствах газообмена в легких [4, 5].

Ретроспективный анализ исключал фактор предвзятости и назначение ЛС с исследовательской целью. Препараты применяли в рамках лечебного процесса на основании клинических и лабораторных сведений. Оказалось, что у 39 пациентов (65 %), возростал уровень трансаминаз крови. Причиной такой динамики могли быть эндогенная интоксикация, сердечно-сосудистая патология, заболевания печени, а также токсическое влияние проводимой лекарственной терапии, в особенности противовирусных ЛС [7]. Эффективность сукцинатов в данных клинических ситуациях была апробирована ранее [5].

У 24 больных, которым назначали сукцинаты, в моче изначально обнаруживались кетоны — как вследствие декомпенсации фонового сахарного диабета, так и в результате иных метаболических нарушений. Для тяжелого течения COVID-19 характерно снижение аппетита, диспепсический синдром, а также трудности при осуществлении энтерального кормления на фоне неинвазивной искусственной вентиляции легких. В этих случаях препараты янтарной кислоты использовали для коррекции неблагоприятного течения метаболических процессов. Весомым фактором применения ЛС для специалиста является достоверно диагностированная сопутствующая и фоновая патология. В исследованной группе она встречалась в абсолютном большинстве случаев, в том числе в разных сочетаниях, и при этом, очевидно, являлась существ-

#### Сопутствующая и фоновая COVID-19 патология в группе пациентов, получавших сукцинатсодержащие ЛС (количество — всего 24 и проценты)

Сопутствующая и фоновая патология	Количество пациентов	Летальных исходов
Дисциркуляторная энцефалопатия	15	4 (27 %)
Энцефалопатия смешанного генеза	5	3 (60 %)
Сахарный диабет	12	5 (42 %)
Критическая острая дыхательная недостаточность	3	3 (100 %)
Острая язва желудка	1	1 (100 %)
Симптоматическая эпилепсия	2	1 (50 %)
Хронический гепатит	5	0
Ишемическая болезнь сердца	20	8 (40 %)
Астения	5	1 (20 %)
Алкогольный делирий	3	0

венным фактором неблагоприятного исхода заболевания (таблица).

Наиболее частой патологией оказались различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), что, вероятнее всего, связано с ее высокой частотой у людей старшей возрастной группы и её существенным влиянием на тяжесть течения инфекционного процесса [14]. Со своей стороны инфекционный процесс может влиять на течение ИБС: за счет “цитокинового шторма”, приводящего к развитию протромботического состояния и дисметаболических изменений, появляются предпосылки к формированию нестабильной атеросклеротической бляшки, развитию острого коронарного синдрома [8, 10, 12]. Взаимное отягощающее влияние гипоксической (связанной с дыхательной недостаточностью) и дисциркуляторной гипоксии, на наш взгляд, раскрывает потенциал действия сукцинатов на тканевом уровне [5].

Каждый четвертый случай применения сукцинатов был связан с дисциркуляторной энцефалопатией, которая является наиболее распространенным клиническим проявлением сосудистой патологии головного мозга [3]. Несколько реже показанием для их использования служила энцефалопатия иного генеза: на фоне интоксикации, патологии ЦНС несосудистого генеза и пр. [11].

Как известно, сахарный диабет считается одним из факторов тяжелого течения COVID-19 [1, 13]. При “цитокиновом шторме” и полиорганной дисфункции возникают предпосылки для декомпенсации обменных нарушений и развития кетоацидоза. Вероятно, поэтому данная эндокринная патология зарегистрирована в 20 % случаев применения сукцинатсодержащих ЛС.

Несколько реже встречались случаи применения препаратов янтарной кислоты с целью лечения астении — состояния, также весьма характерного для пациентов пожилого и старческого возраста [2, 8]. Кроме того, астения — частый спутник длительного течения воспалительного процесса любого генеза [14]. В данной ситуации, согласно нашим наблюдениям, применение сукцинатов купировало обратимые функциональные изменения ЦНС, что позволяло активизировать пациента, повышало успех прекращения респираторной поддержки, ранней реабилитации и ускоряло выздоровление.

Наибольшая летальность регистрировалась у больных с критическими расстройствами газообмена в легких и острыми язвенными поражениями ЖКТ. Напротив, не встречались летальные исходы среди пациентов с алкогольным делирием и хроническими гепатитами.

Реамберин (дезинтоксикационное средство) применяли в среднем 4,8 дня (от 2 до 11), ремаксол (гепатопротективное средство) — 6,5 дня (от 1 до 18), цитофлавин (нейропротективное средство) — 5,7 дня (от 2 до 10). В 6 случаях пациенты исследованной группы получали длительный 10-дневный курс цитофлавина.

Несмотря на отсутствие указаний на использование сукцинатов во временных Методических рекомендациях Минздрава России, высокая частота применения ЛС на основе янтарной кислоты при НКИ не вызывает удивления. Во врачебном сообществе формируется понимание общей цели ведения больных с COVID-19 как поддержание и замещение измененных функций органов и систем до момента включения специфического иммунного ответа — наиболее эффективного механизма элиминации возбудителя. В этом случае ЛС на основе солей янтарной кислоты способны выступать в роли универсального средства, способного повысить шанс общего благоприятного исхода.

Таким образом, клиническая практика демонстрирует хорошую переносимость и целесообразность включения сукцинатсодержащих препаратов в схемы лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19. В связи с этим необходимо проведение проспективных клинических исследований, результаты которых позволят окончательно решить вопрос о включении данных ЛС в стандарты медицинской помощи пациентам с COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Временные методические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*, МЗ РФ, Версия 7 (03.06.2020), Москва (2020).
2. А. Н. Гудкова, Н. А. Осинская, А. Г. Полунина, А. Б. Гехт, *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, **113**(12), 50 – 55 (2013).
3. Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, А. Н. Бойко и др., *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, **120**(6), 7 – 16 (2020); doi:10.17116/jnevro20201200617.
4. С. А. Лукьянов, К. Г. Шаповалов, А. В. Малярчиков и др., *Вестник анестезиол. и реаниматол.*, **16**(3), 88 – 89 (2019); doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-88-89.
5. Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, *Общая реаниматол.*, **10**(6), 65 – 82 (2014); doi: 10.15360/1813-9779-2014-6-65-82.
6. Д. С. Фомина, Н. Г. Потешкина, И. П. Белоглазова и др., *Пульмонология*, **30**(2), 151 – 159 (2020); doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-159.
7. Y. Gao, T. Li, M. Han, et al., *J. Med. Virol.*, **92**(7), 791 – 796 (2020); doi: 10.1002/jmv.25770. Epub 2020 Apr 10.
8. F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer, et al., *Thromb. Res.*, **191**, 145 – 147 (2020); doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10.
9. L. Lin, L. Lu, W. Cao, et al., *Emerg Microbes Infect.*, **9**(1), 727 – 732 (2020); doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
10. Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, et al., *Sci. China Life Sci.*, **63**, 364 – 374 (2020); doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
11. N. Poyiadji, G. Shahin, D. Noujaim, et al., *Radiology*, **296**(2), E119 – E120 (2020); doi: 10.1148/radiol.2020201187. Radiology 2020:201187.
12. D. Wang, B. Hu, C. Hu, et al., *JAMA*, **323**(11), 1061 – 1069 (2020); doi: 10.1001/jama.2020.1585.2020.
13. M. Zhou, X. Zhang, *J. Front Med.*, Apr 2, 1 – 10 (2020); doi: 10.1007/s11684-020-0767-8 [Epub ahead of print].
14. A. Zhavoronkov, *Aging (Albany NY)*, **12**(8), 6492 – 6510 (2020); doi: 10.18632/aging.102988.

## PROSPECTS FOR THE USE OF SUCCINATES IN TREATING SEVERE COURSE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

K. G. Shapovalov<sup>1,2</sup>, G. A. Tsydenpilov<sup>1,2</sup>, S. A. Luk'yanov<sup>1,2</sup>,  
Yu. S. Trusova<sup>2</sup>, and V. A. Konnov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, ul. Gorkogo 39a, Chita, 672000 Russia

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital No. 1, ul. Lenina 8, Chita, 672010 Russia

A global problem of humankind in 2020 is the provision of medical care to patients with the new coronavirus infection COVID-19. On the background of unsatisfactory results of studies of the effectiveness of existing antiviral drugs, pathogenetic therapy is of particular importance. As a rule, patients with severe forms of COVID-19 suffer from chronic comorbidities, the exacerbation of which is often the leading cause of poor outcome. The purpose of this work is to analyze the clinical practice of using drugs based on succinates (succinic acid salts) in the treatment of severe forms of COVID-19. A retrospective continuous study of treatment regimens in a group of 223 patients with severe forms of COVID-19 showed that about 27% of patients received metabolic drugs containing succinate as one of the active components. Main indications for the prescription of drugs were concomitant and background diseases such as ischemic heart disease, decompensation of diabetes mellitus, discirculatory encephalopathy, and asthenia. In this case, Reamberin (detoxifying agent) was used on the average for 4.8 days (from 2 to 11), Remaxol (hepatoprotective agent) for 6.5 days (from 1 to 18), and Cytoflavin (neuroprotective agent) for 5.7 days (from 2 to 10). The expediency of conducting prospective randomized clinical trials of the effectiveness of including succinate-containing drugs in the therapy regimens for patients with severe forms of COVID-19 in order to improve the quality of medical care provided to this category of patients has been established.

**Keywords:** new coronavirus infection; COVID-19; succinates, intensive care, hypoxia, prospective studies.