

Возможность применения бромгексина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2

Загородникова К. А.¹, Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Рутинное применение препарата бромгексин для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 не рекомендуется. Применение бромгексина возможно только в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; бромгексин; COVID-19

Для цитирования:

Загородникова К.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения бромгексина для профилактики инфицирования // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.8-10. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-8-10

Possibility for the use of bromhexine to prevent infection with SARS-CoV-2

Zagorodnikova KA¹, Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. The routine use of bromhexine to prevent infection SARS-CoV-2 is not recommended. The use of bromhexine is possible in clinical trials.

Keywords: coronavirus; bromhexine; COVID-19

For citations:

Zagorodnikova KA, Mirzaev KB, Sychev DA. Possibility for the use of bromhexine to prevent infection with SARS-CoV-2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:8-10. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-8-10

Введение

Бромгексин — муколитическое лекарственное средство, не зарегистрированное на территории США, но применяющееся в Германии и России. В организме человека бромгексин превращается в амброксол путём гидроксирования. Амброксол и бромгексин имеют сходные пути метаболизма [1, 2]. В 2015 году опубликовано резюме исследований, посвящённых поиску ингибиторов сериновой трансмембранной протеазы (TMPRSS2), которая принимает участие во внедрении опухолевых клеток рака предстательной железы [3]. Эта же протеаза, согласно появляющимся данным, экспрессируется в эпителии лёгких человека и принимает участие в процессе внедрения различных вирусов (включая вирусы гриппа и коронавирусы, в т. ч. SARS-CoV2) [4]. В этой связи появилось предположение о возможности применения бромгексина для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 медицинскими работниками [5], что должно иметь преимущества перед другими способами профилактики (в частности, гидроксихлорохином), учитывая его предполагаемую существенно более низкую токсичность.

Возможность применения при COVID-19

В упомянутой серии экспериментов авторы скринировали библиотеки химических компонентов и выделили бромгексин как вещество, потенциально способное ингибировать TMPRSS2. В серии экспериментов на мышах с моделированным раком простаты бромгексин в дозе, составляющей 2 % от LD₅₀, достоверно уменьшал формирование метастазов. В экспериментах с рекомбинантным TMPRSS2 бромгексина гидрохлорид угнетал активность протеазы, однако не полностью [3]. На официальном сайте международного фармакологического общества [6] в качестве субстрата этой протеазы упомянуты зарегистрированные в Японии средства камостата мезилат, использующийся для лечения панкреатита), и нафамостат, которые продемонстрировали ингибирующую активность в исследованиях [7]. В исследовании *in vitro* было показано, что камостат ингибирует входение частиц вирусов SARS-CoV-2 в клетку [8]. В исследовании, опубликованном индийскими учёными [9], были подтверждены сведения о том, что структура бромгексина такова, что может ингибировать TMPRSS2, но также и то, что ингибирующая его способность существенно ниже, чем у камостата и нафамостата.

Наличие клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

На сайте www.ClinicalTrials.gov на 01.05.2020 г. зарегистрировано 3 исследования, локализованные в Словении, Мексике, Китае, в которых планируется исследовать бромгексин как дополнение к умифеновиру или интерферону альфа в лечении лёгких форм COVID-19, как дополнение к гидроксихлорохину для профилактики COVID-19 у медицинских работников и как дополнение к гидроксихлорохину в лечении пациентов с COVID-19 ассоциированной с пневмонией. Других данных о применении бромгексина у человека для лечения или профилактики COVID-19 в доступной научной литературе не найдено.

Теоретический анализ возможности достижения эффективных концентраций у человека

При применении у человека обращает внимание то, что бромгексин характеризуется низкой биодоступностью: только 25 % достигают системного кровотока, а 75 % подвергаются метаболизму при первичном прохождении через печень [1]. В исследовании *Lucas JM et al.*, где бромгексин продемонстрировал эффекты у мышей, применяли дозу 30 мг/кг, что составляет 2,4 мг/кг или 183 мг для человека массой 75 кг [3]. Максимальная допустимая доза для человека, согласно зарегистрированным инструкциям, составляет 64 мг [10]. Учитывая интраперитонеальное введение препарата в эксперименте, эквивалентная доза для человека при пероральном приёме, при 75 % первичном метаболизме, составит 320 мг. Дозы

бромгексина, подавлявшие активность TMPRSS2 в эксперименте, варьировали в интервале 0—25 мкМ. Исследования фармакокинетики бромгексина у человека демонстрировали максимальные концентрации в плазме около 27—377 нМ/л после приёма таблетки 8 мг [11] — в тысячу раз меньше, что ставит под сомнение возможность практического применения препарата.

Заключение

1. Предположения о возможности использования бромгексина для профилактики COVID-19 основаны на единственном экспериментальном исследовании, где он в дозах, в тысячи раз превышающих достижимые у человека, ингибировал TMPRSS2 — протеазу, участвующую во внедрении вируса SARS-CoV2 в клетки человека. Молекулярное моделирование свидетельствует о том, что ингибирующая способность бромгексина относительно TMPRSS2 существенно ниже, чем у других известных агентов.
2. Применение бромгексина в лечении или профилактике COVID-19 возможно в рамках клинических исследований в соответствии с действующими нормативными документами и этическими нормами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Загородникова К.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загородникова Ксения Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN-код: 4669-2059

к. м. н., PhD, зав. отделом клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Мирзаев Карин Бадавиевич

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

Zagorodnikova Ksenia A.

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

Candidate of Medical Sciences, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

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

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

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

- Ishiguro N, Senda C, Kishimoto W, Sakai K, Funae Y, Igarashi T. Identification of CYP3A4 as the predominant isoform responsible for the metabolism of ambroxol in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2000;30(1):71-80. DOI:10.1080/004982500237839
- Liu J. (2014). Bromhexine. In Handbook of Metabolic Pathways of Xenobiotics (eds P.W. Lee, H. Aizawa, L.L. Gan, C. Prakash and D. Zhong). DOI:10.1002/9781118541203.xen126
- Lucas JM, Heinlein C, Kim T et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov*. 2014;4(11):1310-1325. DOI:10.1158/2159-8290.CD-13-1010
- Meng T, Cao H, Zhang H et al. The insert sequence in SARS-CoV-2 enhances spike protein cleavage by TMPRSS2. 2020; *bioRxiv* DOI: 10.1101/2020.02.08.926006
- Maggio R, Corsini GU. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Pharmacol Res*. 2020;104837. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104837
- S1: Chymotrypsin: transmembrane serine protease 2. Last modified on 30/03/2020. Accessed on 29/04/2020. IUPHAR/BPS Guide to pharmacology, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=2421>
- Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, Takeda M, Kawaguchi Y, Inoue JI, Matsuda Z. Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2016;60(11):6532-6539. DOI: 10.1128/AAC.01043-16
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Sonawane Kailas, Barale Sagar S et al. Homology Modeling and Docking Studies of TMPRSS2 with experimentally Known Inhibitors Camostat Mesylate, Nafamostat and Bromhexine Hydrochloride to Control SARS-Coronavirus-2. *ChemRxiv*. 2020. Preprint. DOI: 10.26434/chemrxiv.12162360.v1
- <http://grls.rosminzdrav.ru>
- Bechgaard E, Nielsen A. Bioavailability of bromhexine tablets and preliminary pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos*. 1982;3(4):337-344. DOI:10.1002/bdd.2510030407