



Полнотекстовая статья в открытом доступе

КЛИНИЧЕСКИЙ ТРИАЛРЕПОРТ

Возможные терапевтические эффекты адьювантной добавки кверцетина против ранней стадии инфекции COVID-19: проспективное, рандомизированное, контролируемое и открытое исследование

Франческо Ди Пьерро,^{1,2} Джузеппе Дероса,^{3,4} Памела Маффиоли,⁴ Александр Бертуччиоли,⁵ Стефано Тонни,⁶ Антонелла Рива,⁶ Пьетро Аллегрини,⁶ Амджад Хан,^{7,8} Саид Хан,⁹ Билал Ахмад Хан,⁹ Найрин Альтаф,⁹ Мария Захид,⁹ Икрам Дин Удджан,¹⁰ Рухи Нигяр,¹¹ Мехвиш Имам Хушк,¹⁰ Марьям Пулпото,¹¹ Аманулла Лаил,¹²

Бикха Рам Деврадхани,¹³
Сагир Ахмед¹⁴

¹Научно-исследовательский отдел, Velleja Research,

Милан, Италия; ²Пищеварительная эндоскопия,

Fondazione Poliambalanza, Бреция, Италия;

³Кафедра внутренней медицины и терапии,

Университет Павии, Павия, Италия;

⁴Лаборатория молекулярной медицины, Павийский

университет, Павия, Италия; ⁵Департамент

биомолекулярных наук (DISB), Университет Урбино, Урбино,

Италия; ⁶Департамент исследований и разработок Indepa,

Милан, Италия; ⁷Лаборатория химических исследований,

Химический факультет, Оксфордский университет, Оксфорд,

Великобритания; ⁸Университет медицинских наук, Лахор,

Пакистан; ⁹Кафедра молекулярной патологии,

Международный медицинский колледж Доу, Университет

медицинских наук Доу, Карачи, Пакистан; ¹⁰Отделение

патологии Liaquatского университета медицины и

здравоохранения, Джамшоро, Синд, Пакистан; ¹¹Отделение

акушерства и гинекологии, Liaquatский университет

медицины и здравоохранения, Джамшоро, Синд, Пакистан;

¹²Департамент педиатрии Международного медицинского

колледжа Доу, Университет медицинских наук Доу, Карачи,

Пакистан; ¹³Медицинский факультет Liaquatского

университета медицины и здравоохранения, Джамшоро,

Синд, Пакистан; ¹⁴Колледж фармацевтических наук Шифа,

Университет Шифа Тамир-Миллат, Исламабад, Пакистан

Для переписки: Научно-исследовательский
отдел Франческо Ди Пьерро, Velleja Research,
Милан, Италия

Тел +39 023510848

Факс +39023 511894

Электронная почта f.dipierro@vellejaresearch.com

Задний план: Кверцетин, хорошо известный встречающийся в природе полифенол, недавно был продемонстрирован молекулярным доком, исследованиями in vitro и in vivo, как возможный кандидат на анти-COVID-19. Кверцетин обладает сильными антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и противовирусными свойствами и характеризуется очень высоким профилем безопасности, проявляемым как у животных, так и у людей. Как и большинство других полифенолов, кверцетин демонстрирует очень низкую скорость всасывания при пероральном приеме, и его клиническое применение считается наиболее полезным. Кверцетин в системе доставки пищевых продуктов с фосфолипидами подсолнечника (Фитосома кверцетина). QP увеличивает его всасывание при пероральном приеме до 20 раз.

Методы: В настоящем проспективном рандомизированном, контролируемом и открытом исследовании суточная доза 1000 мг QP была исследована в течение 30 дней у 152 амбулаторных пациентов с COVID-19, чтобы выявить его адьювантный эффект при лечении ранних симптомов и предотвращении тяжелых исходов. болезни.

Полученные результаты: Результаты показали снижение частоты и продолжительности госпитализации при необходимости неинвазивной кислородной терапии, при переходе в отделения интенсивной терапии и количества смертей. Результаты также подтвердили очень высокий профиль безопасности кверцетина и предположили возможные свойства против утомления и улучшения аппетита.

Заключение: QP является безопасным агентом и в сочетании со стандартным уходом при использовании на ранней стадии вирусной инфекции может помочь улучшить ранние симптомы и помочь предотвратить серьезность заболевания COVID-19. Предлагается срочно провести двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для подтверждения результатов нашего исследования.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, инфекционные болезни, коронавирус, пневмония, растения, фитосомы®

Вступление

Текущая пандемия, известная как коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), вызывает разрушительные медицинские, психологические и финансовые последствия во всем мире.¹⁻³ Несмотря на то, что было разработано несколько вакцин из-за ограниченных возможностей их производства и распространения, желаемый глобальный «коллективный иммунитет» все еще кажется далеким миром. Кроме того, постоянные мутации SARS-CoV-2 ставят эффективность этих кампаний вакцинации под серьезный риск независимо от их скорости.⁴

Используемые в настоящее время противовирусные агенты, включая гидроксихлорохин, ивермектин, лопинавир / ритонавир, не показали каких-либо



неоспоримые преимущества.⁵ Новые возможные методы лечения, которые являются безопасными, доступными и доступными во всем мире для лечения SARS-CoV-2 - Поэтому срочно требуются 2.⁶ Возможными считаются протеазы SARS-CoV-2, такие как 3-химотрипсин-подобная протеаза (3CLpro), папаин-подобная протеаза (PLpro), РНК-зависимая РНК-полимераза, белок spike (S) и человеческий ангиотензин-превращающий фермент 2 (hACE2). мишени для разработки эффективных препаратов против COVID-19.⁷ Недавно исследования молекулярного докинга предположили возможное связывающее взаимодействие кверцетина с комплексом 3CLpro, PLpro и S-hACE2.⁸⁻¹² Некоторые недавние результаты, полученные с помощью биофизических методов, по-видимому, подтверждают результаты исследований молекулярного докинга.¹³ Кверцетин, флавонол, который в природе не присутствует в организме человека, является наиболее распространенным полифенолом во фруктах и овощах и широко используется в качестве пищевой добавки для укрепления иммунной системы и пропаганды здорового образа жизни. Кверцетин обладает тремя важнейшими свойствами: антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим. Комбинация этих действий позволяет кверцетину быть потенциальным кандидатом для поддержки всех нездоровых состояний, связанных с окислительным стрессом, воспалением и иммунитетом. Эти состояния включают несколько заболеваний, которые могут быть связаны со здоровьем сердечно-сосудистой системы, здоровым старением, здоровьем костей и суставов, спортом и физической активностью, здоровьем кишечника и органов дыхания.¹⁴ Вышеописанные свойства кверцетина побудили нас клинически исследовать его потенциальную терапевтическую роль при COVID-19. К сожалению, как и для большинства полифенолов, клиническое использование кверцетина ограничено из-за его низкой растворимости и пониженного всасывания.^{15,16} Недавно, чтобы улучшить его твердую дисперсию в кишечнике, кверцетин был разработан с лецитином подсолнечника. Благодаря этому составу кверцетин показал лучшую скорость абсорбции, до 20 раз большую, чем те, которые были получены ранее с чистым кверцетином, без каких-либо заметных побочных эффектов.¹⁷ Поскольку биодоступная форма кверцетина может быть оценена как потенциальный кандидат против COVID-19 у пациентов с симптомами,^{18,19} в Лиакуватском университете медицинских и медицинских наук (LUMHS), Джемшоре (Пакистан), мы провели проспективное рандомизированное контролируемое открытое исследование на 152 амбулаторных пациентах, не имевших серьезных симптомов при зачислении, в результате которых было инфицировано SARS-CoV-2. Наши результаты показали возможный защитный эффект биодоступного кверцетина на пациентов с COVID-19 при введении в первые дни коронавирусной инфекции.

Пациенты и методы

Участников

В период с сентября 2020 года по март 2021 года у 152 амбулаторных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, но не с тяжелой формой

Симптомы COVID-19 были зарегистрированы в Лиакуватском университете медицинских и медицинских наук (LUMHS), Джемшоре (Пакистан). Критериями включения должны были быть 18 лет и старше любого пола, положительный результат теста на COVID-19 по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР), письменное информированное согласие на участие в исследовании, сатурация кислорода выше 93% и типичные симптомы, связанные с COVID-19, включая лихорадку, одышку, сухой кашель, боль в горле, простуду, ринорею и конъюнктивит легкой / средней степени тяжести, с которыми можно справиться с помощью фармакологической терапии в домашних условиях. Критериями исключения были получение антиретровирусной терапии или препаратов для усиления иммунной системы в течение последних 3 месяцев, выявление гиперчувствительности или аллергической реакции на кверцетин или его вспомогательные вещества, указание на дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD),

Изучение оружия, протестированный

продукт и планы лечения

После процесса рандомизации (1: 1) 152 пациента были разделены на две группы по 76 человек в каждой. Первой группе был назначен стандартный уход в домашних условиях, состоящий из анальгетиков / жаропонижающих средств, пероральных стероидов и антибиотиков, как это установлено руководящими принципами больницы. Эта группа была обозначена как SC (Standard of Care). Во второй группе, наряду со стандартным уходом, предусмотренным для первой группы, была назначена дополнительная ежедневная добавка в течение 30 дней, состоящая из 2 таблеток в день (1 каждые 12 часов), содержащих кверцетин в сочетании с лецитином подсолнечника в 1: 1 весовое соотношение. Каждая таблетка (Кевир®, пищевая добавка, о которой компания Pharmextracta SpA, Италия уведомила органы здравоохранения Италии 3 августа 2020 г. с номером документа I.5.ih2 / 2020 / 103,806), содержала 500 мг фитосомы кверцетина.®

(QP) разработан Indena SpA, Милан, Италия. QP соответствует 200 мг кверцетина; следовательно, ежедневное лечение соответствовало 400 мг кверцетина. Эта группа была обозначена как QP. После посещения, диагностики и назначения с точной терапевтической схемой, стандартным лечением или стандартным уходом плюс QP каждый пациент был отправлен домой. Всем зачисленным пациентам был предоставлен номер телефона для ежедневного прямого контакта с врачами, участвовавшими в исследовании, и для информирования их о своем состоянии здоровья. Пациентам также рекомендовалось обращаться за неотложной медицинской помощью в случае минимального ухудшения состояния или возникновения побочных эффектов. Участников исследования из обеих групп попросили не менять свою обычную диету и по возможности воздерживаться от пищевых добавок, содержащих лактоферрин, цинк, витамин С и витамин D на протяжении всего исследования.

Этические соображения

В соответствии с Хельсинкской декларацией письменное информированное согласие было получено от всех участников, участвовавших в исследовании. Пациентов заверили, что отказ от участия в исследовании или выход из него в любой момент не повлияет на качество их лечения и что после этого они получат наилучшую доступную медицинскую помощь. Протокол исследования был одобрен Комиссией по этике Лиакатского университета медицинских наук под номером документа LUMHS / REC / 894. Исследование было зарегистрировано на сайте Clinicaltrials.gov под идентификационным номером NCT04578158.

Статистический анализ

Для оценки разницы в клинических исходах использовался критерий хи-квадрат (отношение правдоподобия и критерий Пирсона). Для описания дней госпитализации и лечения использовалась прямоугольная диаграмма. Для сравнения длительности госпитализации студент-т-Используются процедуры непараметрического теста Вилкоксона / Крускала-Уоллиса (суммы рангов). Отношение шансов между двумя группами было рассчитано для количества госпитализаций и потребности в неинвазивном кислороде. Средние значения, индексы дисперсии и 95% доверительный интервал были рассчитаны для всех непрерывных переменных. Для анализа использовался JMP14 Pro института SAS (Марлоу, Бакингемшир, Великобритания).

Полученные результаты

В соответствии с целью нашего проспективного, рандомизированного, контролируемого и открытого исследования первичными конечными точками были следующие: 1) необходимость и 2) продолжительность госпитализации, 3) необходимость неинвазивной кислородной терапии, 4) переход в отделения интенсивной терапии. и 5) смерть. Вторичными конечными точками были следующие: 1) соблюдение режима лечения, 2) переносимость и 3) побочные эффекты как прямое следствие приема кверцетина. В исследовании сравнивались две группы лечения, состоящие из 76 амбулаторных пациентов в каждой: группа Standard Care (SC) и вторая группа (QP), где, помимо стандартного лечения, субъектов лечили в течение 30 дней двумя таблетками в день, содержащими активные вещества. ингредиент 500 мг биодоступной формы кверцетина Как показано на [Таблица 1](#), две группы оказались перекрывающимися по количеству пациентов, полу и возрастной стратификации без статистически значимых различий. В соответствии с [Таблица 2](#), амбулаторных больных, нуждающихся в госпитализации, было 22 (28,9%) со средней продолжительностью $6,77 \pm 3,08$ дня в группе SC и 7 (9,2%) со средней продолжительностью $1,57 \pm 0,53$ дня в группе QP. Оба данных оказались очень значимыми. Пациенты, нуждающиеся в неинвазивной кислородной терапии, составили 15 (19,7%) в группе SC и 1 (1,3%) в группе QP.

с очень значимой разницей между группами. Пациенты с прогрессирующим до очень тяжелого состояния, поступившие в отделение интенсивной терапии (ОИТ), составили 8 (10,5%) в группе SC. Трое из них погибли. Ни один из пациентов группы QP не поступил в ОИТ, и никто из этой группы не умер. Результаты как в отделении интенсивной терапии, так и в результатах по смертности показывают значительную разницу между двумя группами при расчете с помощью отношения правдоподобия и близкую к значимости при расчетах с помощью Пирсона ([Таблица 2](#)).

Чтобы глубоко изучить положительные результаты, демонстрирующие возможный защитный эффект, полученный дополнительной терапией (группа QP), и исключить возможную корреляцию между сопутствующими заболеваниями и госпитализацией, возможные различия сопутствующих заболеваний (заявленные при включении) в обеих группах. были проанализированы. Как показано в [Таблица 3](#), две группы имели существенные различия. Пациенты с сопутствующими заболеваниями были 45 из 76 в группе SC и 29 из 76 в группе QP. В любом случае, как ясно показано на [Таблица 4](#) статистический анализ, проведенный для оценки возможной корреляции между сопутствующими заболеваниями и госпитализацией, показал, что эти два параметра можно рассматривать как независимые переменные. Вследствие этого вероятность госпитализации для пациента из группы SC была в четыре раза выше, чем для пациента из группы QP (отношение шансов: 4,015873; нижние 95%: 1,597101; верхние 95%: 10,09782). Чтобы оценить влияние QP на в остальном здоровых субъектов, мы также проанализировали две группы, рассматривая только пациентов без сопутствующих заболеваний. Как показано в [Таблица 5](#), группа QP показала улучшение клинических результатов со значительной разницей в продолжительности госпитализации и потребности в кислородной терапии с вероятностью для пациента из группы SC, которая была в 13 раз выше, чем у пациента из группы QP (отношение шансов: 12,847; нижние 95%: 7,84; верхние 95%: 21,11). Что касается количества госпитализированных пациентов, пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии и умерших, анализ показал не статистически значимую, а положительную тенденцию для QP. Вероятно, это связано с небольшим количеством рассматриваемых пациентов и разным количеством пациентов без сопутствующих заболеваний в двух группах. Что касается вторичных конечных точек, приверженность к дополнительной терапии составила более 95%, а кверцетин в целом хорошо переносился без видимой токсичности. Пациенты не сообщали о каких-либо специфических побочных эффектах, и несколько случаев желудочной боли и рефлюкса, запоров, диареи, метеоризма, метеоризма и нарушений сна разрешились самостоятельно в течение нескольких дней, и аналогично наблюдались в группе SC, демонстрируя, что они, вероятно, не могли быть отнесены к применению кверцетина (данные не представлены). Примечательно, что большинство пациентов из группы QP сообщили исследователям о явных положительных эффектах, включая снижение утомляемости и утомляемости и улучшение аппетита (данные не показаны). Исследование было Большинство пациентов из группы QP сообщили исследователям о явных положительных эффектах, включая снижение утомляемости и утомляемости и улучшение аппетита (данные не показаны). Исследование было Большинство пациентов из группы QP сообщили исследователям о явных положительных эффектах, включая снижение утомляемости и утомляемости и улучшение аппетита (данные не показаны). Исследование было

Таблица 1 Набранные амбулаторные пациенты по полу и возрасту

Стратификация

		Группа SC	Группа QP	<i>n</i>
N		76	76	
Пол: мужской / женский		46/30	42/34	НС
Возраст (лет)	71–80	2	1	НС
	61–70	6	7	НС
	51–60	18	17	НС
	41–50	17	18	НС
	31–40	14	13	НС
	21–30	14	16	НС
	18–20	5	4	НС

Сокращения: SC, стандартный уход; QP, сформулированный кверцетин (+ стандартный уход); НС, не имеет значения.

предназначен для оценки установленных первичных и вторичных результатов в течение 30 дней с момента регистрации до окончания приема кверцетина. К этому времени, за исключением трех истекших субъектов группы SC, все госпитализированные пациенты, включая пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии, были выписаны живыми из больницы.

Обсуждение

В недавнем прошлом было несколько пандемий. В контексте глобализации некоторые из этих пандемий имели

действительно повысил глобальный риск для человечества. Пандемия COVID-19 - последняя из них. Цели разработки нескольких вакцин, эффективных против SARS-CoV-2, противодействует риск постоянных вирусных мутаций и трудности, связанные с быстрым производством и распространением этих вакцин по всему миру. Поэтому в ожидании вакцин, которые помогут избавиться от этой пандемии, исследователи во всем мире сосредоточили все свои усилия на исследовании других возможных методов лечения, которые являются безопасными, доступными и доступными во всем мире, учитывая, что царство растений может поставлять химические скелеты, которые с древних времен раз предоставляли людям «лекарства» от различных болезней. В таком сценарии фитохимические агенты, которые продемонстрировали иммуномодулирующие, противовирусные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства, наряду с превосходным профилем безопасности, он может использоваться для усиления иммунной системы организма, уменьшения чрезмерного воспаления, подавления репликации вирусов и помощи в предотвращении развития и прогрессирования заболевания COVID-19. Кверцетин - это фитохимическая и пищевая добавка, которая широко демонстрирует эти свойства. В частности, его антиоксидантные и противовоспалительные свойства, по-видимому, тесно связаны с его эффективной ролью против различных состояний, связанных с воспалением, включая вирусные инфекции, респираторные заболевания, аллергии, астму, сенную лихорадку, артрит, атеросклероз, гиперхолестеринемии, болезни сердца и т. Д. нарушения кровообращения, для подавления репликации вирусов и для предотвращения развития и прогрессирования заболевания COVID-19. Кверцетин - это фитохимическая и пищевая добавка, которая широко демонстрирует эти свойства. В частности, его антиоксидантные и противовоспалительные свойства, по-видимому, тесно связаны с его эффективной ролью против различных состояний, связанных с воспалением, включая вирусные инфекции, респираторные заболевания, аллергии, астму, сенную лихорадку, артрит, атеросклероз, гиперхолестеринемии, болезни сердца и т. Д. нарушения кровообращения, для подавления репликации вирусов и для предотвращения развития и прогрессирования заболевания COVID-19. Кверцетин - это фитохимическая и пищевая добавка, которая широко демонстрирует эти свойства. В частности, его антиоксидантные и противовоспалительные свойства, по-видимому, тесно связаны с его эффективной ролью против различных состояний, связанных с воспалением, включая вирусные инфекции, респираторные заболевания, аллергии, астму, сенную лихорадку, артрит, атеросклероз, гиперхолестеринемии, болезни сердца и т. Д. нарушения кровообращения,

Таблица 2 Клинические результаты в Две исследуемые группы

	Группа SC	Группа QP	<i>p</i> _a	<i>p</i> _b	<i>p</i> _c
Больных госпитализировано	22 (28,9%)	7 (9,2%)	0,0016	0,0020	
Дни госпитализации *	6,77 ± 3,08	1,57 ± 0,53			0,0001
Частота госпитализаций 1 день	0	3	0,0001	0,0037	
2 дня	1	4			
3 дня	2	0			
4 дня	3	0			
5 дней	1	0			
6 дней	3	0			
7 дней	4	0			
8 дней	3	0			
9 дней	2	0			
10 дней	2	0			
16 дней	1	0			
Пациентам нужен кислород	15 (19,7%)	1 (1,3%)	0,0100	0,0125	
Пациенты в отделении интенсивной терапии	8 (10,5%)	0	0,0211	0,0608	
Летальные исходы	3 (3,9%)	0	0,04	0,0802	

Заметки: *Выражается как среднее значение ± стандартное отклонение; *p*_a - отношение правдоподобия; *p*_b - Пирсон; *p*_c - *t*-тест и тесты Вилкоксона / Крускала - Уоллиса.

Сокращения: SC, стандартный уход; QP, рецептурный кверцетин (+ стандартное лечение); ICU, отделение интенсивной терапии.

Международный журнал общей медицины загружен с <https://www.covexpress.com/> по адресу 217.117.125.85, 20 июня 2021 г. Только для личного пользования.

Таблица 3 Количество пациентов с сопутствующими заболеваниями или без них в Зачисление

	Группа SC	Группа QR	п _а	п _б
С сопутствующими заболеваниями	45 (59,2%)	29 (38,2%)	0,0092	0,0094
Частота сопутствующие заболевания *				
0	31 (40,8%)	47 (62,8%)		
1	23 (30,3%)	16 (22,2%)		
> 1	22 (28,9%)	13 (15,0%)		

Заметки: р: отношение правдоподобия; р: Пирсон; * Туберкулез; астма; аллергия; сахарный диабет 2 типа; сахарный диабет 1 типа; Сахарный диабет при беременности; гипертония; гиперхолестеринемия; болезнь сердца; хроническое заболевание легких; талассемия; синдром поликистоза яичников.

Сокращения: SC, стандартный уход; QR, рецептурный кверцетин (+ стандартное лечение).

Таблица 4 Статистическая взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями и Госпитализация

	Госпитализирован	Нет Госпитализирован	п _а	п _б
С участием сопутствующие заболевания	18 (62,1%)	56 (45,5%)	0,1078	0,1089
Без сопутствующие заболевания	11 (37,9%)	67 (54,5%)		

Заметки: п_а: отношение правдоподобия; п_б: Пирсон.

Сокращения: SC, стандартный уход; QR, рецептурный кверцетин (+ стандартное лечение).

инсулинорезистентность и диабет, заболевания глаз (включая катаракту), язвы желудка, когнитивные нарушения, подагра, рак, синдром хронической усталости, воспаление

Таблица 5 Клинические результаты в Две исследуемые группы, в которых принимались только пациенты без сопутствующих заболеваний

	Группа SC	Группа QR	п _а	п _б	п _с
Пациенты	31 год	47			
Больных госпитализировано	7 (22,6%)	4 (8,5%)	0,0840	0,0806	
Дни госпитализации *	5,14 ± 2,79	1,25 ± 0,50			0,0097
Частота госпитализаций			0,0410	0,1147	
1 день	0	3			
2 дня	1	4			
3 дня	2	0			
4 дня	3	0			
7 дней	4	0			
8 дней	3	0			
9 дней	2	0			
Пациентам нужен кислород	4 (12,9%)	0	0,0055	0,0115	
Пациенты в отделения интенсивной терапии	2 (6,5%)	0	0,0521	0,0777	
Летальные исходы	2 (6,5%)	0	0,0521	0,0777	

Заметки: *Выражается как среднее значение ± стандартное отклонение; п_а: отношение правдоподобия; п_б: Пирсон; п_с: χ^2 тест и тесты Вилкоксона / Крускала - Уоллиса.

Сокращения: SC, стандартный уход; QR, рецептурный кверцетин (+ стандартное лечение); ICU, отделение интенсивной терапии.

простата, мочевого пузыря и яичники, хронические инфекции простаты, кожные заболевания, включая дерматит и крапивницу.¹⁴ Помимо «исторических» фармако-клинических данных, объем данных, полученных за последние 15 месяцев для кверцетина, предполагающих, что этот полифенол может быть потенциальным кандидатом на COVID-19, настоятельно побудил нас провести клиническое исследование, направленное на выявление его возможных роль в контексте этого заболевания. Кверцетин является липофильным соединением, поэтому предполагается, что он может проникать через кишечные мембраны путем простой диффузии, и теоретически это всасывание лучше, чем его гликозидные формы, которые достигают кишечника без разложения. Тем не менее, данные о людях описывают очень низкую абсорбцию кверцетина при пероральном приеме. Из-за плохого фармакокинетического профиля кверцетина было решено использовать форму кверцетина (QR) для системы доставки лецитина, биодоступность которой в 20 раз выше, чем у формы без рецептуры.¹⁷ Согласно кинетическим параметрам, полученным на людях, степень биодоступности кверцетина после перорального применения фитосомной формы может считаться очень далекой от той, которая считается токсичной и полученной после внутривенной инъекции субъекту с раком.²⁰ Затем мы провели проспективное, рандомизированное, контролируемое и открытое исследование для оценки анти-COVID-19 эффектов этой пероральной биодоступной формы кверцетина у амбулаторных пациентов с симптомами. Согласно результатам этого клинического исследования, дополнительная терапия QR значительно сократила потребность (-68,2%) и продолжительность (-76,8%) госпитализации, потребность в инвазивной кислородной терапии (-93,3%), переход в отделения интенсивной терапии (нет

по сравнению с 8 субъектами) и количество смертей (ни одного по сравнению с 3 субъектами). В глобальном масштабе эффект QR, по-видимому, оказывает сильное влияние не только с учетом разницы в сроках госпитализации в ОИТ и летальном исходе, но, в частности, с учетом разницы в днях госпитализации. Количество дней, проведенных субъектами, заболевание которых прогрессировало и требовало госпитализации, составило 131 для группы SC и 11 для группы QR. Это различие означает, что использование QR в качестве дополнительной терапии к стандартному лечению сократило количество дней госпитализации на 91,6%. Наряду с этими результатами, QR не только показал свою хорошую переносимость и лишен специфических побочных эффектов, но также, по сообщениям субъектов, был полезным против хронической усталости и усталости, а также потери аппетита.^{21 год} К сожалению, когда было запланировано испытание, мы не предполагали использовать стандартизированный вопросник для возможной оценки этих двух последних аспектов с использованием общепризнанной шкалы баллов. Поэтому, несмотря на их важность, мы не смогли их количественно оценить. Наше исследование не пыталось понять возможный механизм действия кверцетина. Предлагается изучить этот аспект в дальнейших исследованиях. Вычислительные методы исследований молекулярного докинга, по-видимому, показали, что кверцетин может влиять на SARS-CoV-2, взаимодействуя с 3CLpro, PLpro и / или S-белком.¹¹⁻¹³ В дополнение к этим мишеням, кверцетину следует рассматривать и другие свойства, которые, вероятно, наделены общей противовирусной ролью. Более того, на основе сильного воспалительного каскада и явлений свертывания крови, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, следует принимать во внимание многогранный аспект кверцетина, который, как было хорошо описано, оказывает как противовоспалительное, так и ингибирующее действие на тромбин.^{22,23} Хорошо известно, что Р-гликопротеин (P-gp), мембранный переносчик, может изменять абсорбцию различных лекарств. В любом случае, провоспалительные цитокины, высвобождаемые во время инфекций, ингибируют его экспрессию и активность.²⁴ В качестве модификатора P-gp кверцетин, препятствуя экспрессии P-gp, затем может подавлять последствия, подобные цитокиновому шторму, у пациентов с COVID-19.²⁵

Кверцетин также является хорошо известным ионофором цинка, и было также описано, что он взаимодействует с витамином С, оказывая противовоспалительное действие.^{26 год} В любом случае, даже если мы не можем отрицать возможную роль этих веществ, естественно содержащихся в пище, мы просим зарегистрированных субъектов избегать использования добавок, содержащих их. И последнее, но не менее важное: можно предположить, что также сильная антиоксидантная роль, продемонстрированная кверцетином в сотнях тестов *in vitro* и *in vivo*.²⁷ могли бы способствовать положительным результатам, полученным в нашем исследовании. К сожалению, хотя некоторые эмпирические данные и / или случай-контроль

клинические оценки могут показаться обнадеживающими для кверцетина, высококачественных клинических данных для сравнения не существует, и это ограничивает наше понимание клинической роли, которую, возможно, играет этот полифенол. Рандомизированное исследование, проведенное десять лет назад, с участием 1002 взрослых субъектов, страдающих вирусными инфекциями верхних дыхательных путей, по-видимому, показало, что кверцетин, вводимый в очень высоких дозах (1000 мг / доза) в течение 12 недель, сокращает количество дней болезни у лиц среднего и пожилого возраста.^{28 год} Совсем недавно эмпирическое исследование, проведенное в больнице Ухани, показало, что подход, при котором в дополнение к традиционным методам лечения пациентов лечили средствами традиционной китайской медицины, в том числе травами с высоким содержанием кверцетина, был безопасен с медицинской точки зрения, не имел побочных эффектов, помимо положенных. только к традиционному подходу и смог улучшить симптомы у пациентов с COVID-19.²⁹ Кроме этих двух пилотных испытаний, по крайней мере, насколько нам известно, до сих пор не было опубликовано ничего другого. Независимо от процедуры рандомизации нашего исследования, при включении две группы показали значительную разницу в отношении сопутствующих заболеваний. Наш статистический анализ показал, что сопутствующие заболевания и госпитализацию можно рассматривать как независимые переменные, не влияющие напрямую друг на друга. В любом случае, учитывая важность, которую этот аспект может иметь для наших результатов, мы повторно проанализировали наши данные, не учитывая пациентов с сопутствующими заболеваниями. Результаты, полученные с помощью этого второго подхода, еще раз продемонстрировали защитную роль кверцетина в группе QR. Такие же результаты были получены при анализе двух групп, за исключением субъектов без сопутствующих заболеваний (данные не показаны).

Ограничения

Мы прекрасно осознаем прагматический характер нашего исследования и возможные пределы наших результатов, которые не были получены в двойных слепых и плацебо-контролируемых условиях. По этим причинам предлагается срочно подтвердить эти результаты в более контролируемых условиях и на более крупных группах пациентов. Помимо этого, наше исследование также не включало мониторинг важных воспалительных маркеров, связанных с вирусными инфекциями, включая С-реактивный белок, D-димер и т. Д., А также повторение теста RTPCR, чтобы точно знать, когда у испытуемых стал отрицательный результат на SARS-CoV-2. Причина этого в том, что в наших первоначальных намерениях мы просто хотели посмотреть, может ли кверцетин прагматически дать реальное преимущество у пациентов с COVID-19. По факту, Когда мы разработали протокол исследования, ни одна вакцина еще не продемонстрировала свою безопасность и эффективность, а всемирная процедура вакцинации казалась просто миражом. В свете этих соображений и

ограничений, мы рассматриваем наши результаты как первую реальную демонстрацию возможного клинического эффекта кверцетина с точки зрения борьбы с пандемией, так и, кроме того, как необходимую отправную точку для нового пути, который должен быть реализован для подтверждения наших результатов, помимо любых обоснованное сомнение.

Выводы

Клинические результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с недавно опубликованным метаанализом доклинических исследований, авторы которого пришли к выводу, что доклиническое использование кверцетина или полифенолов кверцетинового типа на животных моделях респираторно-респираторной инфекции может значительно повлиять на результат. снизить: уровень смертности, вирусную нагрузку, выброс провоспалительных цитокинов, присутствие активных форм кислорода, выработку слизи и, следовательно, сопротивление дыхательных путей. Поэтому добавление молекул кверцетинового типа можно рассматривать как многообещающую стратегию лечения вирусных респираторных инфекций. высвобождение провоспалительных цитокинов, присутствие активных форм кислорода, выработка слизи и, следовательно, сопротивление дыхательных путей. Таким образом, добавление молекул кверцетина можно рассматривать как многообещающую стратегию лечения респираторных вирусных инфекций. высвобождение провоспалительных цитокинов, присутствие активных форм кислорода, выработка слизи и, следовательно, сопротивление дыхательных путей. Таким образом, добавление молекул кверцетина можно рассматривать как многообещающую стратегию лечения респираторных вирусных инфекций.³⁰

Заявление о совместном использовании данных

Данные, относящиеся к этой рукописи, могут быть предоставлены соответствующим автором по обоснованному запросу.

Благодарности

Мы благодарим Indena SpA и Pharmextracta SpA за поддержку исследования и профессора Марино Реккиа за выполнение статистического анализа.

Раскрытие

FDP является членом Ученого совета Фармэкстракта. Компания АВ предоставляла научные консультации Pharmextracta SpA PA, ST и AR являются сотрудниками и входят в научный совет Indena. AR сообщает о находящемся на рассмотрении патенте

WO2019016146A1 для фитосомы кверцетина. Авторы не сообщают о других конфликтах интересов в этой работе.

Рекомендации

1. Ким Х. Х., Рю Дж. Социальное дистанцирование, национальный контекст и последствия для здоровья во время пандемии COVID-19: результаты глобального опроса. *Предыдущая Мед.* 2021 г.; 148: 106544. DOI: 10.1016 / j.урмед.2021.106544
2. Линдингер-Стернат С., Каур В., Видянинских Ю., Патель А.К. Фобия COVID-19 во всем мире: влияние устойчивости на фобию COVID-19 в разных странах. *Couns Psychother Res.* 2021 г.; 21 (2): 290–302. DOI: 10.1002 / capr.12387
3. Наяк Дж., Мишра М., Наик Б., Свапнарекха Х., Дженгиз К., Шанмуганатан В. Исследование воздействия COVID-19 на шесть различных отраслей: автомобилестроение, энергетика, сельское хозяйство, образование, путешествия и туризм, а также бытовая электроника. *Эксперт Syst.* 2021 г. DOI: 10.1111 / exsy.12677
4. Ашванден К. Пять причин, по которым коллективный иммунитет от COVID, вероятно, невозможен. *Природа.* 2021 г.; 591 (7851): 520–522. DOI: 10.1038 / d41586-021-00728-2
5. Mirtaleb MS, Mirtaleb AH, Nosrati H, Heshmatnia J, Falak R, Zolfaghari Emameh R. Потенциальные терапевтические средства против COVID-19: обновленный обзор противовирусной терапии, иммунотерапии и клеточной терапии. *Biomed Pharmacother.* 2021 г.; 138: 111518. DOI: 10.1016 / j. biopha.2021.111518
6. Карки Н., Верма Н., Троцци Ф., Тао П., Крака Э., Золтовски Б. Прогнозирование потенциальных лекарств от SARS-CoV-2. Углубленный скрининг базы данных лекарств с использованием глубокой нейронной сети SNet, классического виртуального скрининга и стыковки. *Int J Mol Sci.* 2021 г.; 22 (4): 1573. DOI: 10.3390 / ijms22041573
7. Макки Д.Л., Стернберг А., Штанге Ю., Лауфер С., Науйокаат С. Лекарства-кандидаты против SARS-CoV-2 и COVID-19. *Pharmacol Res.* 2020 г.; 157: 104859. DOI: 10.1016 / j.phrs.2020.104859
8. Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B. Скрининг in silico китайских лекарственных трав с потенциалом прямого подавления нового коронавируса 2019 года. *J Integr Med.* 2020 г.; 18 (2): 152–158. DOI: 10.1016 / j.joim.2020.02.005
9. Смит М., Смит Дж. С. Перепрофилирование терапевтических средств для COVID-19: стыковка на базе суперкомпьютера к вирусному спайковому белку SARS-CoV-2 и интерфейсу вирусного спайкового белка и человеческого ACE2. *ChemRxiv.* 2020 г. DOI: 10.26434 / chemrxiv.11871402.v3
10. Уильямсон Г., Керими А. Тестирование натуральных продуктов в клинических испытаниях, направленных на взаимодействие вирусного спайкового белка SARS-CoV-2 (Covid-19) и ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2). *Biochem Pharmacol.* 2020 г.; 178: 114123. DOI: 10.1016 / j.bcp.2020.114123
11. Пандей П., Райн Дж. С., Чаттерджи А. и др. Нацеленность на шипованный белок COVID-19 SARS-CoV-2 с использованием природных фитохимических веществ: исследование in-silico для разработки лекарств. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 г.: 1–11. DOI: 10.1080 / 07391102.2020.1796811.
12. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Потенциальный ингибитор основной протеазы COVID-19 (Mpro) из нескольких лекарственных растительных соединений путем исследования молекулярной стыковки. *Препринты.* 2020 г. DOI: 10.20944 / препринты.202003.0226.v1
13. Аблан О., Ортега-Аларкон Д., Хименес-Алесанко А. и др. Структурная стабильность SARS-CoV-2 3CLpro и идентификация кверцетина в качестве ингибитора путем экспериментального скрининга. *Int J Biol Macromol.* 2020 г.; 164: 1693–1703. DOI: 10.1016 / j.ijbiomac.2020.07.235
14. Ананд Дэвид А.В., Арулмоли Р., Парасураман С. Обзор биологической важности кверцетина: биоактивного флавоноида. *Pharmacogn Rev.* 2016 г.; 10 (20): 84–89. DOI: 10.4103 / 0973-7847.194044
15. Гао Л., Лю Г., Ван Х, Лю Ф, Сюй Й, Ма Дж. Приготовление химически стабильного состава кверцетина с использованием технологии наносуспензий. *Int J Pharm.* 2011 г.; 404 (1–2): 231–237. DOI: 10.1016 / j.ijpharm.2010.11.009

16. Ван В., Сунь С., Мао Л. и др. Биологическая активность, химическая стабильность, метаболизм и системы доставки кверцетина: обзор. *Trends Food Sci Technol.* 2016 г.; 56: 21–38. DOI: 10.1016/j.tifs.2016.07.004
17. Рива А., Ронки М., Петранголини Дж., Бозиано С., Аллегрини П. Улучшенное пероральное всасывание кверцетина из фитосомы кверцетина. новая система доставки на основе лецитина пищевого качества. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 г.; 44 (2): 169–177. DOI: 10.1007/s13318-018-0517-3
18. Дероса Дж., Маффиоли П., Д'Анджело А., Ди Пьерро Ф. Роль кверцетина в коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19). *Phytother Res.* 2021 г.; 35 (3): 1230–1236. DOI: 10.1002/ptr.6887
19. Ди Пьерро Ф., Хан А., Бертуччиоли А. и др. Фитосома кверцетина® как потенциальный кандидат на лечение COVID-19. *Минерва Гастроэнтерол Диетол.* 2020 г.. DOI: 10.23736/S1121-421X.20.02771-3
20. Батиха Г.Е., Бешбиши А.М., Икрам М. и др. Фармакологическая активность, биохимические свойства и фармакокинетика основного природного полифенольного флавоноида: кверцетина. *Еда.* 2020 г.; 9 (3): 374. DOI: 10.3390/foods9030374
21. Гаутам Н., Мадатил С., Тахани Н. и др. Среднесрочный исход тяжелых и критических пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* 2021 г.. DOI: 10.1093/cid/ciab341
22. Almatroodi SA, Alsahl MA, Almatroudi A, et al. Потенциальные терапевтические мишени кверцетина, растительного флавонола, и его роль в терапии различных типов рака посредством модуляции различных клеточных сигнальных путей. *Молекулы.* 2021 г.; 26 (5): 1315. DOI: 10.3390/молекулы26051315
23. Патель Р., Мистри Б.М., Шинде С.К., Сайед Р., Сингх В., Шин Х.С. Терапевтический потенциал кверцетина как сердечно-сосудистого агента. *Eur J Med Chem.* 2018 г.; 155: 889–904. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053
24. Икбал М., Хо Х.Л., Петропулос С., Моисиадис В.Г., Гибб В., Мэтьюс С.Г. Провоспалительная цитокиновая регуляция Р-гликопротеин в развивающемся гематоэнцефалическом барьере. *PLoS One.* 2012 г.; 7 (8): e43022. DOI: 10.1371/journal.pone.0043022
25. Павар А., Пал А. Молекулярное и функциональное сходство дексаметазона и кверцетина: парадигма, которую стоит изучить у пациентов с COVID-19, не реагирующих на дексаметазон. *Phytother Res.* 2020 г.; 34 (12): 3085–3088. DOI: 10.1002/ptr.6886
26. Пал А., Сквитти Р., Пикоцца М. и др. Цинк и COVID-19: основа текущих клинических исследований. *Biol Trace Elem Res.* 2020 г.; 1–11. DOI: 10.1007/s12011-020-02437-9
27. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Антиоксидантная активность кверцетина и его комплексов для медицинского применения. *Молекулы.* 2019 г.; 24 (6): 1123. DOI: 10.3390/молекулы24061123
28. Хайнц С.А., Хенсон Д.А., Остин М.Д., Джин Ф., Ниман, округ Колумбия. Добавки кверцетина и инфекции верхних дыхательных путей: рандомизированное клиническое исследование в сообществе. *Pharmacol Res.* 2010 г.; 62 (3): 237–242. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.05.001
29. Ло Э, Чжан Д., Ло Х и др. Анализ эффективности традиционной китайской медицины лечения новой коронавирусной пневмонии (COVID-19): эмпирическое исследование, проведенное в Ухане, провинция Хубэй, Китай. *Chin Med.* 2020 г.; 15 (1): 34. DOI: 10.1186/s13020-020-00317-x
30. Брито Дж. К. М., Лима РГ, Кордейро LPB, да Круз Низер WS. Эффективность добавления флавонолов кверцетинового типа для лечения вирусных инфекций нижних дыхательных путей: систематический обзор и метаанализ доклинических исследований. *Phytother Res.* 2021 г.. DOI: 10.1002/ptr.7122

Международный журнал общей медицины

ГолубьНажмите

Опубликуйте свою работу в этом журнале

Международный журнал общей медицины - это международный рецензируемый журнал с открытым доступом, посвященный общей и внутренней медицине, патогенезу, эпидемиологии, диагностике, мониторингу и протоколам лечения. Журнал отличается быстрой публикацией обзоров, оригинальных исследований и клинических исследований.

во всех областях болезни. Рукопись система управления полностью онлайн и включает в себя очень быструю и справедливую систему рецензирования, которая проста в использовании. Посетите <http://www.dovepress.com/testimonials.php>, чтобы прочитать настоящие цитаты опубликованных авторов.

Отправьте свою рукопись сюда: <https://www.dovepress.com/international-journal-of-general-medicine-journal>