



Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з COVID-19: на підставі доказів

Одним із провідних факторів патогенезу COVID-19 є розвиток надмірної запальної реакції, більш відомої як цитокіновий шторм, що розглядається сьогодні як основна причина розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і поліорганної недостатності. Ці ускладнення розвиваються раптово та часто зумовлюють летальні наслідки. Отже, пригнічення цитокінового шторму слід вважати важливим засобом профілактики тяжких ускладнень COVID-19 та порятунку життя пацієнтів. До препаратів, що здатні ефективно інгібувати надмірну запальну відповідь, належать кортикостероїди (КС), тому вони викликають неабиякий інтерес науковців як потенційно ефективний засіб лікування нової коронавірусної хвороби. Попередні результати використання КС при COVID-19 обнадіюють, проте необхідно мати більше даних. В цій статті розглянемо дані клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів щодо ефективності та безпеки використання системних КС при COVID-19, а також їхнє місце в міжнародних і вітчизняних клінічних рекомендаціях з лікування COVID-19.

Під час епідемії SARS у 2003 році КС були основним засобом модуляції імунної відповіді; їхнє призначення часто супроводжувалося поліпшенням стану пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, зниженням температури, зменшенням інфільтрації в легенях і поліпшенням оксигенації (Chen R. et al., 2006). Ретроспективні дослідження на пацієнтах з тяжким перебігом SARS виявили, що призначення КС хворим з тяжким SARS значно знижувало рівень смертності та зменшувало тривалість госпіталізації. Крім того, в таких хворих рідше з'являлися вторинні інфекції та інші ускладнення.

Недивно, що першими про ймовірну користь КС безпосередньо при COVID-19 заявили китайські вчені, вивчивши ретроспективно когорту з 200 пацієнтів за грудень-січень 2019 року (Chan E. et al., 2020). Дослідники дійшли висновку, що лікування метилпреднізолоном може бути корисним для пацієнтів, у яких розвивається ГРДС. Дещо пізніше були опубліковані результати ще двох ретроспективних досліджень. **Виявилось, що пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, які отримували метилпреднізолон у дозі 1-2 мг/кг протягом 5-7 днів внутрішньовенно, рідше потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Тривалість перебування у відділенні реанімації при застосуванні метилпреднізолону також була значно коротшою (8 проти 15 днів відповідно). Крім того, в цих пацієнтів спостерігалось більш швидке зниження С-реактивного білка й інтерлейкіну-6 (Wu C. et al., 2020; Zhou W. et al., 2020).**

Одноцентрове ретроспективне когортне дослідження, проведене в університетській клініці Мадриду, продемонструвало зменшення внутрішньолікарняної летальності на 41,8% серед хворих на COVID-19, яким призначали метилпреднізолон (порівняно з лікуванням без стероїдів), при цьому летальність помітно не відрізнялася між різними схемами введення: метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг на добу та в режимі пульс-терапії (Fernandez-Cruz A. et al., 2020).

Однак відомо, що КС пригнічують імунітет і спричиняють активацію будь-якої інфекції, в т.ч. вірусної. Досить серйозним аргументом проти можливого застосування КС при вірусних інфекціях є результати систематичного огляду та метааналізу китайських авторів, коли КС призначали пацієнтам з вірусною грипозною пневмонією. Автори дійшли висновку, що в пацієнтів із грипозною пневмонією прийом КС пов'язаний з більш високою смертністю (Ni Y. et al., 2019).

Наразі немає чітких висновків, що лікування КС пацієнтів з COVID-19 зумовлює збільшення смертності; втім, вважається недоцільним рутинне призначення цих препаратів на ранніх стадіях захворювання та в разі його легкого перебігу.

Ситуацію прояснили результати восьми рандомізованих контрольованих досліджень (7184 пацієнти), в яких оцінювали лікування системними КС (порівняно зі звичайним лікуванням при COVID-19), а також аналізували дані про смертність за підгрупами (тяжкий або нетяжкий перебіг COVID-19). У найбільшому дослідженні оцінювали ефекти дексаметазону 6 мг 1 р/день (перорально чи внутрішньовенно) протягом 10 днів у 6425 госпіталізованих пацієнтів у Сполученому Королівстві (2104 були рандомізовані на дексаметазон, а 4321 – на звичайний догляд). На момент рандомізації 16% отримували інвазивну механічну вентиляцію легень або екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО); 60% отримували

лише кисень (з неінвазивною вентиляцією або без неї); 24% не отримували нічого. Дані семи інших досліджень включали 63 пацієнтів, що не перебували у критичному стані, та приблизно 700 хворих із критичним перебігом захворювання. Приблизно 80% з них знаходилися на ШВЛ; приблизно половина була рандомізована для отримання кортикостероїдної терапії.

Схеми КС включали метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год протягом 3 днів, згодом – 20 мг кожні 12 год протягом 3 днів (GLUCOVID); дексаметазон 20 мг щодня протягом 5 днів з подальшим призначенням у дозі 10 мг щодня протягом 5 днів (два випробування, DEXA-COVID, CoDEX); гідрокортизон 200 мг щодня протягом 4-7 днів, потім – 100 мг щодня протягом 2-4 днів, згодом – 50 мг щодня протягом 2-3 днів (CAPE-COVID) (12); гідрокортизон 200 мг/день протягом 7 днів (REMAP-CAP); метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год протягом 5 днів (SARI).

Сім випробувань були проведені в окремих країнах (Бразилія, Китай, Данія, Франція, Іспанія), тоді як REMAP-CAP було міжнародним дослідженням (набір у 14 європейських країнах, Австралії, Канаді, Новій Зеландії, Саудівській Аравії та Великобританії).

Результати метааналізу продемонстрували, що призначення КС (дексаметазону, метилпреднізолону) асоціювалося зі зниженням смертності від усіх причин на 28-й день після рандомізації. Показник більш низької смертності пацієнтів із критичним перебігом COVID-19, які лікувалися глюкокортикоїдами (ГК), не залежав від дози, застосування ШВЛ, віку, статі, а також тривалості захворювання на момент рандомізації.

Отримані результати лягли в основу багатьох міжнародних клінічних настанов і протоколів з лікування COVID-19.

Оскільки у вищезазначених дослідженнях найчастіше призначали дексаметазон і метилпреднізолон, ці препарати найчастіше згадуються в клінічних протоколах з лікування COVID-19. Звичайно, можна застосовувати й інші КС, але докази їхньої ефективності в лікуванні COVID-19 є менш надійними. Наразі триває порівняльне дослідження ефективності дексаметазону та метилпреднізолону при помірному та тяжкому COVID-19 (NCT04603729).

Наразі питання про дозування КС не є остаточно вирішеним. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та інші організації на підставі дослідження RECOVERY рекомендують використання низьких доз КС. Розглянемо детальніше, яке місце займають КС відповідно до міжнародних настанов.

Клінічний протокол «MATH+» Eastern Virginia Medical School (США), 27 грудня 2020 року

«MATH+» є стратегією раннього втручання для будь-якого госпіталізованого пацієнта з COVID-19 з утрудненим диханням, спрямованою на активне пригнічення гіперзапалення з метою зменшення потреби в ШВЛ і підвищення виживаності. «MATH+» передбачає ранній початок призначення метилпреднізолону, вітаміну С та гепарину – з моменту госпіталізації пацієнта (рис.).

Результати дослідження RECOVERY надають остаточні та однозначні докази життєзберігаючих переваг використання кортикостероїдів у пацієнтів із COVID-19. Слід визнати, що кортикостероїди – це єдина терапія, яка доведено зменшує смертність у таких пацієнтів. Автори протоколу вважають, що метилпреднізолон

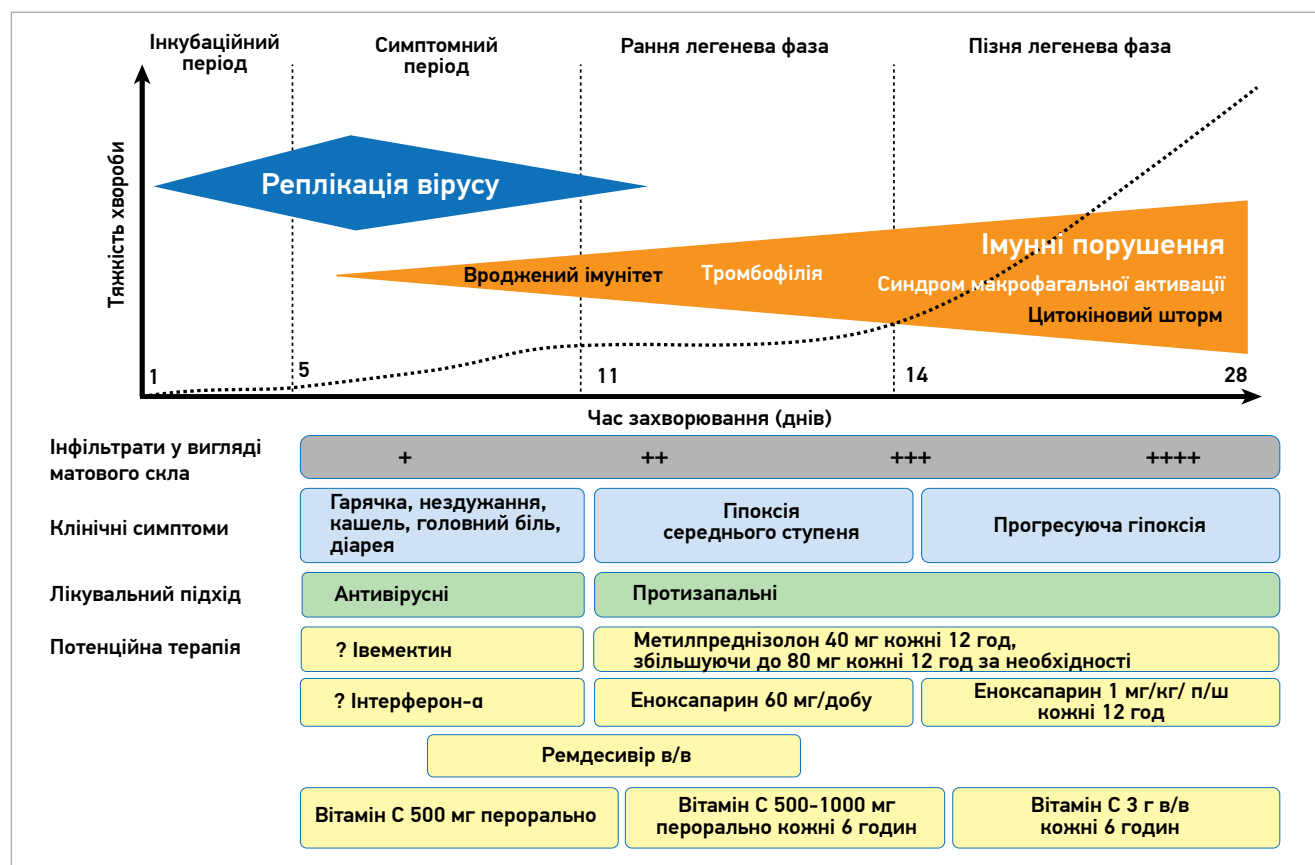


Рис. Типовий перебіг COVID-19 та основний підхід у лікуванні

є кортикостероїдом вибору для лікування COVID-19. Користь метилпреднізолону в поліпшенні функції дихання, зменшенні залежності від апарату штучної вентиляції легень і смертності була підтверджена в низці досліджень.

• Пацієнти з легкими симптомами

Метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год; збільшити до 80 мг, а потім 125 мг кожні 12 год у пацієнтів із прогресуючими симптомами та збільшенням рівня ЦРБ.

• Пацієнти, госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії

Навантажувальна доза метилпреднізолону 80 мг, потім 40 мг кожні 12 год щонайменше протягом 7 днів і до виписки з відділення інтенсивної терапії. У пацієнтів зі збільшенням рівня ЦРБ або погіршенням клінічного статусу збільшити дозу до 80 мг кожні 12 год (потім 125 мг кожні 12 год), потім зменшуйте дозу відповідно.

Може знадобитися пульс-терапія метилпреднізолоном у дозуванні 250-500 мг/добу.

Припинення прийому метилпреднізолону слід проводити повільно протягом 2 тиж після закінчення прийому кисню для запобігання рецидиву.

Клінічне ведення пацієнтів із COVID-19: жива клінічна настанова МОЗ України (2021 рік)

За основу цієї клінічної настанови обрано настанову ВООЗ Clinical management of COVID-19: interim guidance (27.05.2020), яка більшою мірою відповідає специфіці медичної допомоги в нашій країні. Згідно з нею, кортикостероїдна терапія при COVID-19 повинна базуватися на наступній рекомендації: відмовитися від рутинного застосування системних кортикостероїдів для лікування вірусної пневмонії.

Також авторами були зроблені такі примітки:

• Через недостатню ефективність і потенційну шкоду слід уникати застосування кортикостероїдів на регулярній основі, якщо тільки вони не призначені з іншої причини. Ці інші причини можуть включати загострення астми або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок або ГРДС; для окремих пацієнтів потрібно проводити аналіз співвідношення користі/ризиків.

• Надана умовна рекомендація про застосування кортикостероїдів для всіх пацієнтів із сепсисом (включно із септичним шоком).

• ВООЗ рекомендує призначати антенатальну кортикостероїдну терапію жінкам на терміні від 24-го до 34-го тижня вагітності з ризиком передчасних пологів, якщо немає клінічних ознак інфекції у матері і є можливість для надання адекватної допомоги при пологах і належного догляду за новонародженим. Однак у вагітних із легким перебігом COVID-19 клінічні переваги антенатальної кортикостероїдної терапії можуть переважувати ризики потенційної шкоди для матері.

Рекомендації з лікування та ведення пацієнтів з COVID-19 (2 грудня 2020 року)

Американського товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America, IDSA)

Рекомендація 4. Щодо госпіталізованих пацієнтів у критичному стані з COVID-19 керівна група IDSA рекомендує застосування дексаметазону (більше ніж його не застосування – наполеглива рекомендація, помірної достовірності доказів).

Якщо дексаметазон недоступний, можуть застосовуватися еквівалентні добові дози альтернативних ГК. Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно чи перорально протягом 10 днів (або до виписки); еквівалентна доза ГК може бути застосована, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних ГК до дексаметазону 6 мг/день є метилпреднізолон 32 мг.

Пацієнти в критичному стані – хворі, які перебувають на ШВЛ та ЕКМО. Критичний стан включає дисфункцію внутрішніх органів (зустрічається в разі сепсису /

септичного шоку). При COVID-19 найчастіше зустрічається ГРДС як форма дисфункції внутрішніх органів.

Рекомендація 5. Щодо госпіталізованих пацієнтів з тяжким (але некритичним COVID-19) керівна група IDSA пропонує застосування дексаметазону (більше ніж його не застосування – умовна рекомендація, помірної достовірності доказів).

Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно чи перорально протягом 10 днів (або до виписки); еквівалентна доза ГК може бути призначена, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних ГК до дексаметазону 6 мг/день є метилпреднізолон 32 мг.

Пацієнти з тяжкою хворобою – це хворі з $SpO_2 \leq 94\%$ у провітрюваному приміщенні, включаючи пацієнтів, які отримують додатковий кисень.

Рекомендація 6. Щодо госпіталізованих пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19 без гіпоксемії, що потребує додаткового кисню, керівна група IDSA висловлюється проти використання ГК (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

Пацієнт із нетяжкою хворобою – пацієнт із $SpO_2 > 94\%$, який не потребує додаткового кисню.

Кортикостероїди для вагітних або жінок, які годують груддю
Австралійські національні рекомендації для людей з COVID-19 (3 грудня 2020 року)

➔ Рекомендовано

Застосовуйте дексаметазон 6 мг щодня внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів вагітним або жінкам із COVID-19, які годують груддю, котрі отримують кисень (включно з пацієнтками, яким поводять механічну вентиляцію легень).

➔ Умовна рекомендація проти

Не використовуйте регулярно дексаметазон (або інші кортикостероїди) для лікування COVID-19 у вагітних або жінок, які годують груддю, котрі не потребують кисню.

Жива настанова ВООЗ. КС при COVID-19 (2 вересня 2020 року)

Група експертів надала дві рекомендації: наполегливу щодо системної (внутрішньовенної або пероральної) терапії КС протягом 7-10 днів у пацієнтів з тяжкими та критичними станами при COVID-19, а також умовну рекомендацію не застосовувати кортикостероїдну терапію в пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19.

Рекомендація 1. Рекомендуємо системні КС проти незастосування системних КС для лікування пацієнтів з тяжким і критичним COVID-19 (наполеглива рекомендація, заснована на помірних даних про достовірність).

Члени групи також зазначили таке: з огляду на очікуваний вплив системних КС на зниження смертності більшість пацієнтів не відмовляються від їхнього застосування, щоб уникнути несприятливих явищ, які, як вважають, виявляються менш важливими для більшості пацієнтів, ніж смерть. На відміну від нових препаратів, запропонованих для COVID-19, клініцисти мають великий досвід застосування системних КС.

Рекомендація 2. Рекомендуємо не застосовувати КС при лікуванні пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19 (умовна рекомендація, заснована на доказах низької достовірності).

Ця рекомендація поширюється на пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання (незалежно від статусу їхньої госпіталізації). Експертна група зазначила, що пацієнти з нетяжким COVID-19 зазвичай не потребуватимуть медичної допомоги чи респіраторної підтримки в лікарні, але в деяких випадках ці хворі можуть бути госпіталізовані лише з метою ізоляції (в цьому випадку їм не слід призначати системне лікування КС). Комісія дійшла висновку, що застосування системних КС не слід припиняти в пацієнтів з нетяжким COVID-19, які вже лікуються системними КС

з інших причин (наприклад, хворим із хронічним обструктивним захворюванням легень або при інших хронічних автоімунних захворюваннях). Якщо клінічний стан пацієнтів з нетяжким COVID-19 погіршується (збільшується частота дихання, з'являються ознаки респіраторного дистрес-синдрому чи гіпоксемії), вони повинні отримувати системні КС (див. рекомендацію 1).

Лікування та догляд за дитиною з COVID-19: особливості в педіатрії (16 грудня 2020 року)

Федеральний дослідницький центр Sciensano, Бельгія

➔ Глюкокортикоїди

У дітей, які потребують кисневої терапії без необхідності проведення неінвазивної вентиляції, застосування ГК слід розглядати в кожному конкретному випадку (особливо у випадку швидкого погіршення стану, наявності факторів ризику чи за підвищення маркерів запалення). При гострій інфекції ГРБІ-CoV-2 ГК зазвичай не рекомендують дітям, які потребують лише кисню з низьким потоком. Хоча дексаметазон переважно застосовується у відділеннях інтенсивної терапії для дорослих, недостатньо даних, щоб зробити твердження про тип КС, що застосовуються (здебільшого в дітей). Однак ВООЗ рекомендує еквівалентні дози інших ГК (табл.).

Таблиця. Глюкокортикоїдна терапія згідно з даними ВООЗ

ГК	Доза
Дексаметазон	0,15 мг/кг перорально, внутрішньовенно чи через назогастральний зонд (NGS) 1 р/день, максимальна доза 6 мг протягом 10 днів
Метилпреднізолон	1 мг/кг перорально чи через NSG 1 р/день, максимальна доза 40 мг, наприклад, протягом 10 днів; 0,8 мг/кг внутрішньовенно 1 р/день, максимальна доза 32 мг протягом 10 днів
Гідрокортизон	новонароджені: 0,5 мг/кг внутрішньовенно 2 р/день протягом 7 днів з подальшим введенням 0,5 мг/кг внутрішньовенно 1 р/день протягом 3 днів; віком ≥ 1 міс: 1,3 мг/кг внутрішньовенно 8 год (максимальна сумарна доза на добу складає 150 мг)

За даними Державного реєстру лікарських засобів від 17 грудня 2020 року (<http://www.drz.com.ua>), кортикостероїди (дексаметазон, метилпреднізолон, гідрокортизон) зареєстровані в Україні, зокрема, для системного застосування, в тому числі у високих дозах, для лікування патологічних станів, які потребують ефективною й швидкою дією гормону із сильною протизапальною й імуносупресивною дією. Зауважимо, що COVID-19 відсутня серед показань в інструкціях для медичного застосування. Водночас у наведених вище іноземних джерелах застосування кортикостероїдів розглядається як лікування поза інструкцією або симптоматичне.

✓ Дексаметазон: рекомендована середня початкова добова доза для внутрішньовенного чи внутрішньом'язового введення – 0,5-9 мг/добу (за необхідності можна збільшити). Початкові дози препарату слід застосовувати до появи клінічної реакції, згодом дозу слід поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективною.

✓ Метилпреднізолон (як допоміжна терапія при станах, що загрожують життю) рекомендований у дозі 30 мг/кг маси тіла при введенні внутрішньовенно протягом щонайменше 30 хв. Дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 год протягом 48 год залежно від клінічної необхідності. Крім того, в інших випадках початкова доза може становити від 10 до 500 мг залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання. Початкову дозу до 250 мг (включно) потрібно вводити внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хв, а дози, які перевищують 250 мг, слід вводити протягом щонайменше 30 хв. Наступні дози можна вводити внутрішньовенно чи внутрішньом'язово з інтервалами, які залежать від відповіді пацієнта та його клінічного стану.

Терапія КС застосовується як допоміжна та не замінює традиційної.

Підготував В'ячеслав Килимчук