



Нові рекомендації щодо лікування COVID-19

30 квітня відбувся майстер-клас «Міжнародний конгрес COVID-19: досвід, досягнення, перспективи», організований Національною академією медичних наук України та ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» для лікарів первинної ланки, а також вторинної та спеціалізованої допомоги. У майстер-класі взяли участь провідні спеціалісти країни, які розповіли про важливі моменти, на котрі слід звертати увагу при веденні хворих із COVID-19 на різних етапах лікування. Пропонуємо нашим читачам огляд двох доповідей у форматі «запитання – відповідь».



Завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська виступила з доповіддю «Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) (наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 762 від 02.04.2021)». Цей протокол об'єднав усі 12 методів лікування COVID-19, які на сьогодні вже продемонстрували свою ефективність.

? Із чого розпочинати лікування пацієнтів із COVID-19; як вести таких хворих залежно від перебігу захворювання з урахуванням останніх рекомендацій МОЗ?

У разі підтвердження COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості призначається симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) за ліхорадки й болю. Антибактеріальні засоби використовувати виявляється за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або в разі обґрунтованої підозри на неї.

Під час стаціонарного лікування хворим призначаються низькомолекулярні гепарини. До варіантів додаткової терапії належить призначення таких препаратів, як ремдесівір і фавіпіравір. За тяжкого перебігу захворювання забезпечуються оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (чи відділенні / палаті інтенсивної терапії), а також киснева підтримка. Системні кортикостероїди вводяться перорально чи внутрішньовенно. Необхідна доза дексаметазону становить 6 мг 1 р/добу; за глюкокортикоїдним ефектом вона еквівалентна 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) чи 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год).

У разі приєднання вторинної флори розглядається застосування протимікробних або протигрибкових засобів. За клінічними показаннями як додаткова терапія розглядається призначення ремдесівіру, 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії. Водночас розглядається використання тоцилізумабу.

Дані досліджень свідчать про здатність вірусу SARS-CoV-2 до тривалої персистенції, при цьому найдовше він виявляється у фекаліях. Незалежно від механізмів SARS-CoV-2 поширюється різними органами; стійку вірусну інфекцію можна припустити при регулярній діагностиці за допомогою ЗТ-ПЛР, заснованої на взятті зразків із носоглотки та/або ротоглотки. Така персистенція також описана для коронавірусу мишей і вірусу гепатиту мишей. Вірус SARS-CoV-2 тривалий час співіснує з імунною відповіддю в пацієнтів із COVID-19, що свідчить про те, що імунітет є недостатньо ефективним.

? Якою має бути протівірусна/імуномодулювальна та підтримувальна терапія в дорослих із підозрюваною чи підтвердженою COVID-19 за критичного перебігу?

Лікування можна розподілити на такі ключові етапи:

- оптимальна підтримувальна терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії;
- механічна вентиляція легень;
- низькомолекулярні гепарини (за відсутності протипоказань);
- системні кортикостероїди (внутрішньовенно);

- спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому;
- запобігання подальшому фіброзу легень. Також за клінічними показаннями доцільними є варіанти додаткової терапії:
- тоцилізумаб;
- 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії.

У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті високі дози системних кортикостероїдів. Незалежно від того, чи є підтвердженою в пацієнта наявність цукрового діабету, необхідно контролювати рівень глюкози.

? Які особливості застосування ремдесівіру та тоцилізумабу?

Ремдесівір краще призначати в перші 5 днів після появи перших симптомів захворювання, але допускається його застосування в будь-який термін за наявності клінічних показань. У 1-й день навантажувальна доза становить 200 мг 1 р/добу (внутрішньовенно), з 2-го дня призначається підтримувальна доза, що складає 100 мг/добу (внутрішньовенно). Тривалість лікування – 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень або екстракорпоральної мембранної оксигенації; однак її можна продовжити до 10 днів. Рекомендують ретельний моніторинг токсичності й ефективності ремдесівіру.

Тоцилізумаб рекомендується застосовувати як доповнення до терапії кортикостероїдами в пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання. Показаннями до призначення є інтерстиціальна терапія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, необхідність підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалеґевних уражень органів. Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для інфузії одноразово. Загальна доза не має перевищувати 800 мг.

У хворих із тяжким перебігом захворювання, що супроводжується зростанням явищ інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка >50 ОД, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину й ІЛ-6 (якщо є), варто розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людського для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг 1 р/добу протягом 2 днів від початку погіршення стану (курсова доза 1,2-2,0 г/кг ідеальної маси тіла).

? Якими є протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії?

- Варто звертати увагу на такі чинники:
- кількість тромбоцитів <50×10⁹/л;
 - високий ризик кровотечі;
 - травма з високим ризиком кровотечі;
 - активна кровотеча;
 - гепарин-індукована тромбоцитопенія;
 - геморагічний інсульт;
 - гострий бактеріальний ендокардит;
 - нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск >180 або діастолічний >110 мм рт. ст.;
 - печінкова недостатність.

? Якою є тактика за тяжкої гострої респіраторної інфекції?

У цьому випадку проводиться рання підтримувальна терапія. Призначається киснева терапія (з 5 л/хв), при цьому регулюється швидкість потоку до досягнення цільового рівня SpO₂ ≥92-95% у вагітних. Діти з екстремними ознаками (утруднене дихання,

гострий респіраторний дистрес-синдром, центральний ціаноз, шок, кома чи судороги) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення SpO₂ ≥94%; в іншому випадку показник цільової SpO₂ становить 90%. Пацієнтам у тяжкому стані без ознак шоку слід обережно вводити рідини внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке введення може погіршити оксигенацію (особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції).

? Якою має бути антибактеріальна терапія коінфекції в пацієнтів із COVID-19?

Пацієнтам із підозрою на COVID-19 (або підтвердженим діагнозом) із легким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати з метою профілактики. Хворим із підозрою на COVID-19 (або підтвердженим діагнозом) із середньотяжким перебігом також заборонено призначати антибактеріальні препарати без обґрунтованої клінічної підозри чи підтвердження бактеріальної інфекції. Що стосується пацієнтів із підозрою на COVID-19 (або підтвердженим діагнозом) із тяжким перебігом, то їм призначення антибактеріальних препаратів здійснюється або в разі підозри, або за встановленого клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальної/госпітальної бактеріальної пневмонії / сепсису чи після ретельної оцінки індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-та/або суперінфекції).

? Чи є ще важливі рекомендації з лікування хворих на COVID-19, на які варто звернути увагу?

У комплексній терапії COVID-19 рекомендовано призначати препарати Корвітин* і Квертин. Нещодавно відкриті багатоцентрове рандомізоване дослідження ефективності препарату Корвітин* (порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 мг) із подальшим використанням препарату Квертин (таблетки жувальні по 40 мг) підтвердило доцільність його застосування в пацієнтів із пневмонією, асоційованою із SARS-CoV-2 гострою респіраторною хворобою на тлі базової терапії.



Провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського», доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик виступив із доповіддю «Пневмонія у хворих на COVID-19: особливості перебігу, діагностики, лікування».

Доповідач представив погляд провідних пульмонологів України на проблему уражень легень при коронавірусній інфекції.

? Якими є результати нових досліджень пульмонологів щодо патогенезу та діагностики COVID-19 та її ускладнень?

Сьогодні у світі ухвалено концепцію двох фаз патогенезу COVID-19:

- 1-ша фаза – інфекційний процес, спричинений коронавірусом SARS-CoV-2, який відбувається в декілька етапів (прикріплення вірусу до специфічних рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2 чутливі клітини, проникнення вірусу до клітини шляхом рецепторного ендцитозу, реплікація геномної РНК і синтез вірус-специфічних білків, збирання нових віріонів, вивільнення їх шляхом брукування з клітини-хазяїна з подальшою загибеллю);

• 2-га фаза – надмірне реагування імунної системи (епітеліальні, дендритні клітини, альвеолярні макрофаги продукують багато цитокінів; гіперпродукція цитокіну IL-1β та хемокіну CXCL8 зумовлює як проліферацію, так і рекрутування нейтрофілів в уражені тканини; інфільтрація легень значною кількістю запальних клітин, які, ймовірно, представлені сукупністю клітин вродженого й адаптивного імунітету).

Згідно з морфологічними даними, в легеневій тканині хворих на COVID-19 визначаються мікротромбоваскуліти, поза судинами – скупчення пігментованих макрофагів (сидерофагів), формування запально-клітинних (переважно інтерстиціальних) інфільтратів.

КТ-симптоматика ураження легень при COVID-19 складається з таких ознак:

- симптом «матового скла», двобічне залучення, периферичний розподіл і мультилобарна (в понад одній частці) локалізація, ущільнення паренхіми у вигляді консолидації та поєднання симптомів «матового скла» й консолидації;

• значно рідше реєструються ретикулярні зміни внаслідок потовщення міжчасточкових перетинків, halo sign – симптом ореола/німба, пористість, яка нагадує патерн strawsaving;

• на відміну від класичного патерну пористості strawsaving у випадку COVID-19 є дрібнішою, відображає здебільшого потовщення міжчасточкових інтерстиціальних структур.

? Яким є алгоритм етіологічної діагностики у хворих на пневмонію?

Цей алгоритм наочно представлений у вигляді схеми, наведеної на рисунку:

? Важливим питанням у лікуванні пацієнтів із COVID-19 є призначення антибіотиків, однак існують аргументи як на користь антибіотикотерапії, так і проти неї. Що ви на це скажете?

До аргументів «за» належать:

- юридична необхідність призначення антибіотика в пацієнта з діагнозом пневмонії;

• супутні бактеріальні інфекції при COVID-19;

- неантибактеріальні ефекти макролідів. Водночас існують й аргументи «проти»:
- зростання антибіотикорезистентності;
- медикаментозне навантаження на пацієнта;

• невисока частота бактеріальної коінфекції.

Відповідно до останнього Протоколу МОЗ України від 06.04.2021 «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», показанням до емпіричної антибактеріальної терапії у хворих на COVID-19 є приєднання бактеріальної коінфекції та/або суперінфекції (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо). Бактеріальна коінфекція та/або суперінфекція спостерігається менш ніж у 8-10% пацієнтів із COVID-19. Хворі, які перебувають у палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної коінфекції та/або суперінфекції порівняно з пацієнтами в інших відділеннях.

? Які антибактеріальні препарати доцільно призначати хворим на негоспітальну пневмонію в умовах стаціонару?

Залежно від тяжкості перебігу, схеми призначення антибактеріальних препаратів цих хворих можна розподілити на 2 групи:

- середньотяжкий перебіг негоспітальної пневмонії: парентеральне застосування амінопеніциліну + макролід (*per os*) або цефалоспорино III покоління + макролід (*per os*); альтернативний препарат (внутрішньовенне застосування): фторхінолон III-IV покоління, або карбапенем + макролід (*per os*), або цефалоспорино V покоління + макролід (*per os*);
- тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії:
- за відсутності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* – внутрішньовенне застосування захищеного амінопеніциліну + макролід, або ертапенем + макролід, або цефалоспорино V покоління + макролід;

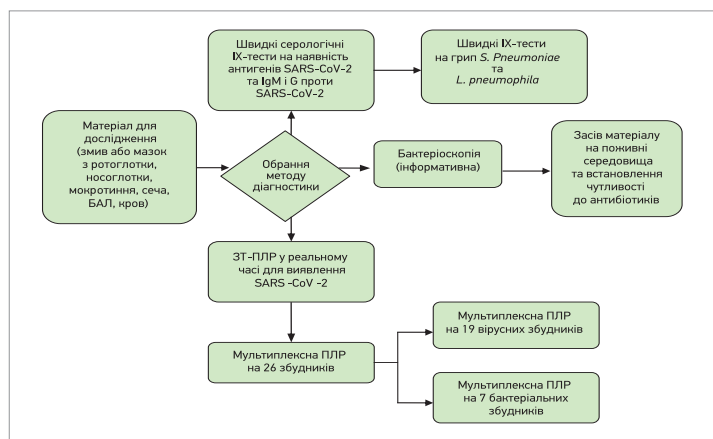


Рис. Алгоритм етіологічної діагностики у хворих на пневмонію

альтернативний препарат (внутрішньовенне застосування): фторхінолон III-IV покоління + β -лактам;

- за наявності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* – внутрішньовенне застосування цефалоспину III-IV покоління + аміноглікозид або ципрофлоксацин; альтернативний препарат (внутрішньовенне застосування): карбапенем + аміноглікозид або ципрофлоксацин.

? Що відомо про можливості використання молекул із плейотропними ефектами?

До добре вивчених і надзвичайно цінних молекул цієї групи належить кверцетин – поліфенольна сполука (флавоноїд рослинного походження). Сьогодні цей препарат з успіхом використовується як у кардіологічній практиці при лікуванні пацієнтів після інфарктів міокарда чи із застійною серцевою недостатністю, так і в неврологічній (порушення мозкового кровообігу тощо); його протизапальний ефект обумовлений здатністю пригнічувати активності ліпоксин- та циклооксигенази, TNF, IL-1a, IL-4. Дослідження *in vivo* на лабораторних тваринах підтвердило імуномодулювальні, протизапальні ефекти кверцетину та сприяння одужанню після спінальної травми. Були проведені рандомізовані клінічні дослідження (зокрема, із залученням пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів), які теж підтвердили ефективність використання цієї молекули. На особливу увагу ця речовина заслуговує як скавенджер вільних радикалів.

Одне з досліджень продемонструвало значний противірусний потенціал кверцетину проти SARS-CoV-2 й інших вірусів (Khaerunnisa S. et al., 2020; Smith M., Smith J., 2020). Також були доведені інші ефекти: поліпшення клінічного стану пацієнтів із загостренням бронхіальної астми, відновлення концентрації антиоксидантів у легенях лабораторних гризунів, заражених вірусом грипу А, церебротекторний вплив, кардіотекторна дія й захисний вплив на ендотелій судин (що має вагомое значення при лікуванні COVID-19 з урахуванням ендотеліальної дисфункції).

Великий досвід застосування препаратів кверцетину в клінічній практиці та добре вивчений профіль безпеки створюють перспективу для вивчення їхньої ефективності при лікуванні COVID-19. Доцільним є проведення клінічних випробувань Квертину з метою обґрунтування його застосування для профілактики та лікування при легких формах COVID-19 у пацієнтів, які не належать до груп ризику, та медичного персоналу, а препарат Корвітин® – при лікуванні коронавірусної інфекції середнього й тяжкого ступенів з ускладненнями, насамперед із боку серцево-судинної та центральної нервової систем.

За останніми рекомендаціями, на підставі проведеного дослідження Корвітин® доцільно призначати у складі комплексного лікування пневмонії, зумовленої коронавірусною інфекцією, дорослим – 1-4-та доба по 0,5 г (1 флакон) 2 р/добу з інтервалом у 12 год; 5-10-та доба – по 0,5 г 1 р/добу. Квертин призначається дорослим по 2 таблетки 3 р/добу впродовж 10 днів після попереднього застосування засобу Корвітин®.

ДОВІДКА «ЗУ»

Нещодавно ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» повідомив про завершення відкритого багатоцентрового рандомізованого дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин® (порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г) із подальшим застосуванням препарату Квертин (таблетки жувальні по 40 мг) у пацієнтів із пневмонією, асоційованою з COVID-19, на фоні базисної терапії. Дослідження тривало близько 8 міс, включало в себе 10 клінічних баз і проходило за участі експертів МОЗ України професора О.А. Голубовської, професора І.А. Зупанця та професора В.С. Копча. У дослідженні взяли участь 200 пацієнтів, які склали основну групу та групу контролю. Обидва препарати, Корвітин® і Квертин, застосовувалися на фоні базисної терапії, загальний курс прийому становив 20 днів за такою схемою:

- ✓ 1-4-та доба – Корвітин® по 0,5 г 2 рази на добу через кожні 12 год;
- ✓ 5-10-та доба – Корвітин® по 0,5 г 1 раз на добу;
- ✓ 11-20-та доба – Квертин по 2 таблетки 3 рази на добу.

За результатами дослідження отримано такі висновки: застосування препаратів Корвітин® і Квертин на фоні базисної терапії у хворих на пневмонію, асоційовану з COVID-19, сприяє посиленню сатурації та поліпшенню газообміну, прискорює одужання (на 2 доби), стабілізує рівень D-димеру, запобігає розвитку коагулопатії та ДВЗ-синдрому, зменшує прояви ендотеліальної дисфункції та покращує функціональний стан міокарда.

Підготував Олександр Соловійов

КОРВІТИН®

ЗАХИЩАЄ СУДИНИ – ЗАХИЩАЄ ВАС!

- ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ кверцетин для внутрішньовенного застосування
- ЗМЕНШУЄ площу некрозу міокарду¹
- ПРИСКОРЮЄ відновлення пацієнтів після гострого інфаркту міокарду та гострого ішемічного інсульту^{1,2}
- СПРИЯЄ посиленню сатурації, стабілізує рівень D-димеру, попереджує коагулопатію та ДВЗ синдром, пришвидшує одужання на 2 доби при COVID-19³



1. А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України. № 10 (39) 2000. 2. С. М. Виничук. Применение нового отечественного препарата Корвитаин в лечении острого ишемического инсульта. Практична ангіологія №4 (33)2010. 3. Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії. Голубовська О.А., Зупанець І.А., Копча В.С. 2021.

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН®. Склад: 1 флакон містить корвітин, який є комплексом кверцетину з повідомом, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводиться в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.

