



Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, МЦ «Клініка сучасної ревматології», м. Київ

Амбулаторне лікування COVID-19: роль протизапальної терапії

COVID-19 характеризується широким спектром симптомів, які потребують різного обсягу лікування відповідно до стадій хвороби і тяжкості проявів. За легких або помірних симптомів COVID-19 лікування в амбулаторних умовах дозволяє запобігти прогресуванню до тяжкого захворювання та розвитку віддалених ускладнень. Оскільки ранні симптоми захворювання відображають надмірну запальну реакцію на вірусну інфекцію, на початковій (амбулаторній) стадії COVID-19 цінною терапевтичною стратегією є використання протизапальних засобів, передусім нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). У низці досліджень НПЗП, насамперед відносно селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), як-от німесулід, застосовували як складову фармакологічних протоколів для амбулаторного лікування COVID-19. Результати цих досліджень є вельми перспективними і свідчать про важливу роль НПЗП у домашньому лікуванні пацієнтів із початковими симптомами COVID-19.

Пандемія COVID-19 і далі залишається серйозною загрозою для глобальної охорони здоров'я. На початку 2020 року більш трансмісивні варіанти SARS-CoV-2 були відповідальними за чотири основні хвилі інфекцій, які поширилися в глобальному масштабі; після літа 2021 року домінуючим варіантом став омікрон (B.1.1.529), у 2022 році з'явилися інші сублінії омікрону (BA.2, BA.3, BA.4 і BA.5).

У результаті громади та лікарні по всьому світу опинилися на межі своїх можливостей. Глобальні зусилля, які не мають собі рівних у сучасній історії, були спрямовані на розробку вакцин і пошук ліків для порятунку життя тяжкохворих і госпіталізованих пацієнтів. Водночас із метою зменшення тяжкості перебігу COVID-19, зниження завантаженості лікарень і фінансових витрат зростала роль лікарів первинної ланки у веденні початкових легких і середньотяжких симптомів в амбулаторних пацієнтів із COVID-19. Початкові симптоми COVID-19 пов'язані з надмірною запальною реакцією на вірусну інфекцію, тому раціональною є рання протизапальна терапія, насамперед із застосуванням НПЗП, яку можна здійснювати в домашніх умовах. У багатьох дослідженнях продемонстровано ефективність цієї стратегії.

Деадаптивна гіперзапальна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

Найвні докази свідчать, що в розвитку і прогресуванні COVID-19 ключову роль відіграють дизрегуляція вродженої і набутої імунної відповіді та пов'язана із цим деадаптивна гіперзапальна відповідь (рис. 1). Для проникнення всередину клітин вірус використовує протеазу – ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2). Пошкодження клітин відбувається внаслідок прямого цитотоксичного ефекту SARS-CoV-2 та виходу нових віріонів у позаклітинний простір шляхом екзоцитозу. Порушена імунна відповідь зрештою призводить до рекрутування й активації макрофагів і нейтрофілів із вивільненням цитокінів, хемокінів й інших запальних медіаторів – розвивається гіперзапальна реакція. Водночас активація системи комплементу та надмірне продукування цитокінів активують ендотеліальні клітини і порушують цілісність судин з утворенням мікротромбів. Раннє призначення протизапальної терапії покликане розірвати ці патологічні механізми та зупинити прогресування захворювання.

Обґрунтування призначення НПЗП у лікуванні COVID-19

Простаноїди та COVID-19

Головний терапевтичний ефект НПЗП пов'язаний з їхньою здатністю пригнічувати активність ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що зрештою зменшує утворення простаноїдів – метаболітів арахідонової кислоти, присутньої у фосфоліпідах клітинної мембрани (рис. 2). Простаноїди, як-от простагландини E₂ (PGE₂), D₂ (PGD₂) та F_{2α} (PGF_{2α}), тромбоксан A₂ (TxA₂) і простаглінін (PGI₂), зв'язуються

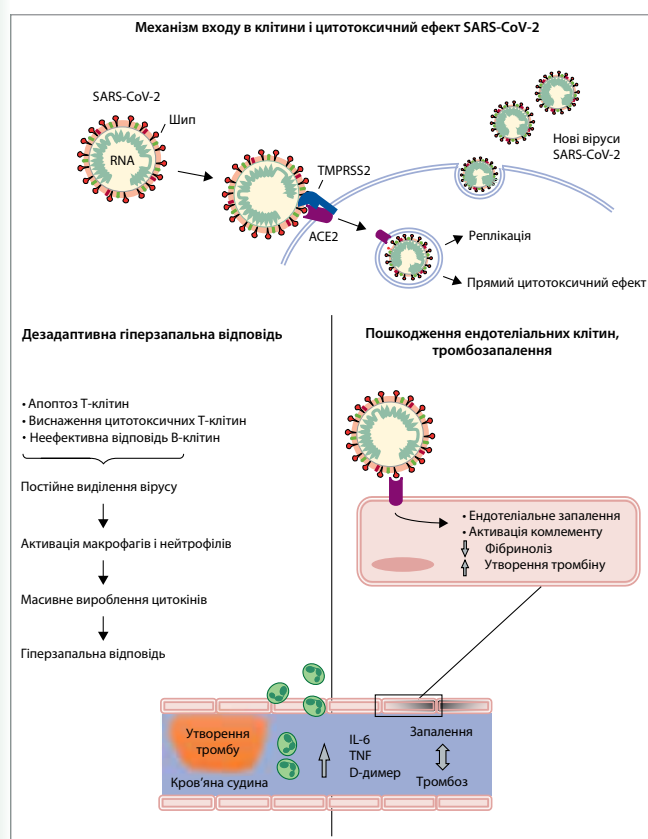


Рис. 1. Деадаптивна гіперзапальна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

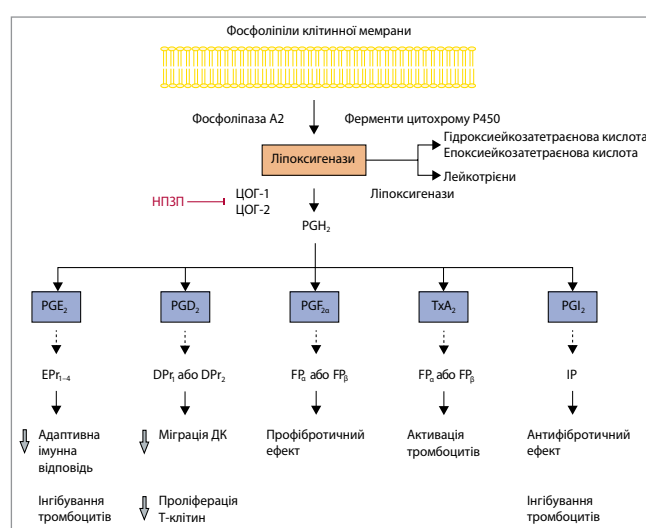


Рис. 2. Продукування простаноїдів і НПЗП



Є.Д. Єгудіна

з відповідними рецепторами і виявляють широкий спектр біологічних ефектів – фізіологічних (тонус судин, активність тромбоцитів, ниркова функція, гастропротекція) та патофізіологічних (інфекція, тромбоз, запалення). Встановлено, що концентрації PGE₂, PGF_{2α} та TxA₂ у біологічних зразках госпіталізованих хворих на COVID-19 є вищими, ніж у здорових людей. Також відомо, що коронавіруси, включно із SARS-CoV-2, підвищують експресію генів, які кодують ЦОГ-1, ЦОГ-2 та цитозольну простагландин Е-синтазу (PTGES). З іншого боку, в експериментальних дослідженнях фармакологічне пригнічення рецепторів PGE₂ та PGD₂ поліпшувало виживаність при грипі А та інфекції SARS-CoV-2. І хоча ці дані є попередніми, вони вказують на важливу роль простаноїдів при COVID-19 і підтримують гіпотезу про користь простаїдомодулювальної терапії, особливо на ранніх стадіях захворювання.

Чи можуть НПЗП підвищувати сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2?

На початку пандемії COVID-19 існували побоювання, що НПЗП, зокрема ібупрофен, можуть підвищувати сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2 і погіршувати симптоми COVID-19. Потенційним механізмом, завдяки якому НПЗП теоретично можуть шкодити пацієнтам із COVID-19, є підвищувальна регуляція ACE2. Це припущення виникло на підставі результатів досліджень на мишах зі стрептозотозин-індукованим діабетом. Утім, у більш пізніх дослідженнях *in vitro* була продемонстрована протівірусна активність деяких НПЗП, яка на додаток до їхніх протизапальних і знеболювальних властивостей може підвищувати ефективність лікування COVID-19. Причому, нещодавно було встановлено, що німесулід блокує транспортну функцію V⁰AT1 (транспортера плазматичної мембрани, який полегшує зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ACE2) і в такий спосіб може чинити прямий протівірусний ефект при COVID-19. Також відомо, що деякі НПЗП, зокрема німесулід і диклофенак, значно зменшують експресію ACE2.

Згодом у численних спостережних і ретроспективних дослідженнях була продемонстрована відсутність зв'язку між лікуванням НПЗП та підвищеною смертністю чи гіршими клінічними наслідками в загальній популяції пацієнтів із COVID-19 (тобто як в амбулаторних, так і в госпіталізованих хворих). Так само в пацієнтів з остеоартритом або ревматичними захворюваннями, які часто приймають НПЗП, поточне застосування цих препаратів не підвищувало ризик смерті від COVID-19 і не збільшувало сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2. Зрештою систематичний огляд і метааналіз 40 досліджень, який охопив понад 4,8 млн дорослих пацієнтів, показав, що застосування НПЗП не асоціювалося з підвищеним ризиком інфекції SARS-CoV-2, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, потреби в механічній вентиляції чи терапії киснем.

Отже, на сьогодні великий масив доказів свідчить, що в пацієнтів із COVID-19 НПЗП не підвищують сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2 і не погіршують перебіг захворювання.

Відносно селективні інгібітори ЦОГ-2 при ранніх симптомах COVID-19

ЦОГ-2 є важливим ферментом, залученим у численні фізіологічні й патологічні процеси; зокрема, він відіграє ключову роль при вірусних інфекціях. На моделі грипу А Н3N2 у тварин із нокаутованим геном ЦОГ-2 спостерігали менш тяжку інфекцію та кращу виживаність. В епітеліальних клітинах легень пацієнтів, які померли від «пташиного» грипу H5N1, визначали підвищену активність ЦОГ-2 разом зі збільшеними концентраціями TNF й інших прозапальних цитокінів.

У невеликому проспективному дослідженні за участю 44 госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою COVID-19 (82% учасників мали середньотяжкі симптоми) призначення відносно селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу впродовж 7-14 днів як допоміжної терапії запобігало клінічному погіршенню і покращувало КТ-картину легень порівняно зі стандартним лікуванням. Так само в ретроспективному дослідженні в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і пневмонією лікування еторикооксибом протягом 3 днів зменшувало ризик прогресування порівняно з контрольною групою. Хоча ці результати спостерігалися в госпіталізованих хворих, багато учасників на момент надходження в лікарню мали легкі або середньотяжкі симптоми COVID-19, тобто стан, подібний до такого в негоспіталізованих пацієнтів із ранніми симптомами інфекції SARS-CoV-2, що підтримує застосування відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 і в амбулаторних пацієнтів із COVID-19.

У дослідженні N. Pegico та співавт. (2022) було апробовано протокол лікування COVID-19 у домашніх умовах на основі раннього призначення відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2. Участь у дослідженні взяли дві когорти пацієнтів із COVID-19, стандартизовані за базовими демографічними та клінічними показниками (вік, стать, супутні захворювання, наявність ожиріння, симптоматика COVID-19). Одна з когорт підлягала амбулаторному лікуванню відповідно до запропонованих рекомендацій (група рекомендованого лікування), інша – амбулаторному лікуванню на власний розсуд сімейного лікаря (група контролю). Хворих, котрі потребували невідкладної госпіталізації, було виключено з випробування. Первинною кінцевою точкою був час (у днях) із моменту початку лікування до зникнення провідних симптомів хвороби (гарячка, задишка та/або показник $SpO_2 >94\%$, кашель, нежить, біль (міалгія, артралгія, біль у грудях, головний біль, біль у горлі), запаморочення, нудота, блювання або пронос, синдром сухого ока чи почервоніння очей). Також було оцінено низку вторинних кінцевих точок і побічні ефекти.

Хоча медіана часу до зникнення провідних симптомів хвороби в групі рекомендованого лікування була більшою, ніж у групі контролю (18 проти 14 днів; $p=0,033$), рекомендованому лікуванню було притаманне зменшення ризику госпіталізації. Так, у групі рекомендованого лікування госпіталізували лише 2 із 90 (2,2%) учасників, натомість у групі контролю – 13 з 90 (14,4%). Медіана тривалості госпіталізації також була меншою в групі рекомендованого лікування порівняно з групою контролю, хоча різниця не досягла рівня значимості, ймовірно, у зв'язку з невеликою кількістю госпіталізованих хворих у першій групі (22,0 (7,0-37,0) проти 32,5 дня (15,0-56,5); $p=0,465$). Менші показники частоти та тривалості госпіталізацій у групі рекомендованого лікування супроводжувалися меншими кумулятивними витратами на терапію (28,3 проти 296,2 тис. євро).

У групі рекомендованого лікування відносно селективний інгібітор ЦОГ-2 (німесулід або целекоксиб) отримували 66 з 90 пацієнтів, у контрольній – жоден хворий. Половина пацієнтів групи контролю отримувала парацетамол, інші учасники – кетопрофен або ібупрофен. Кортикостероїди призначалися 30% хворих групи рекомендованого лікування і 9,2% учасників контрольної групи. Учасники групи рекомендованого лікування також частіше отримували антибіотики й антикоагулянти.

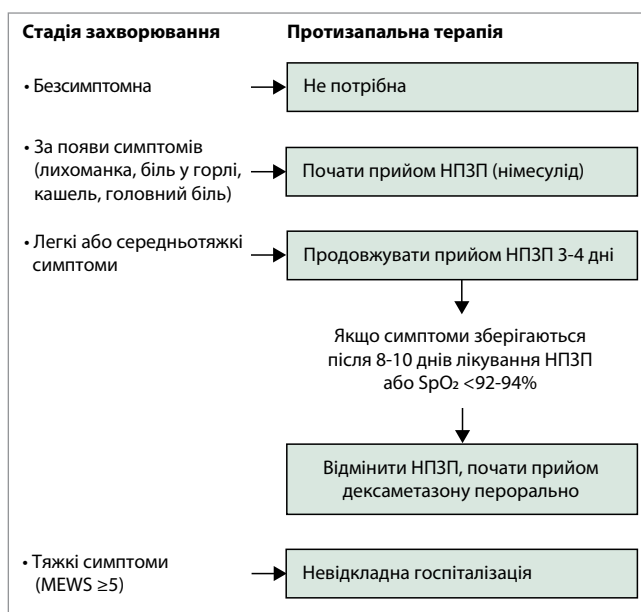


Рис. 3. Протизапальна терапія в домашніх умовах у дорослих пацієнтів із COVID-19 залежно від стадії захворювання

Примітка: MEWS (Modified Early Warning Score) – міжнародна універсальна шкала, яка враховує частоту дихання, сатурацію кисню (SpO_2), частоту серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск і свідомість.

Усі пацієнти обох груп досягли повної ремісії, однак симптоми на кшталт аносмії, агевзії/дизгевзії, відсутності апетиту та швидкої стомлюваності після завершення дослідження утримувалися в меншій частині хворих групи рекомендованого лікування (23,3 проти 73,3% учасників групи контролю; $p < 0,0001$).

Отже, в цьому обсерваційному дослідженні було продемонстровано, що раннє лікування COVID-19 у домашніх умовах із першочерговим призначенням відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 повністю запобігає потребі в госпіталізації щодо прогресування до тяжкого перебігу хвороби – найвагомішої клінічної кінцевої точки. Застосування запропонованого алгоритму зменшувало загальну тривалість стаціонарного лікування та витрати на його проведення на 90%.

Кортикостероїди на ранній стадії COVID-19

На підставі доказів, отриманих під час попередніх спалахів коронавірусної інфекції (SARS, MERS), застосування системних кортикостероїдів на початку пандемії COVID-19 не схвалювалося через потенційний ризик вторинних інфекцій, віддалених ускладнень і подовженого кліренсу вірусу. Однак дослідження RECOVERY (2021) показало знижену смертність у разі призначення дексаметазону в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які потребували механічної вентиляції легень або кисневої терапії. На підставі цих результатів Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала використовувати системні кортикостероїди в пацієнтів із тяжким або критичним перебігом COVID-19. Утім, дані щодо застосування цих лікарських засобів на початковій стадії COVID-19, коли пацієнти лікуються вдома, є досить обмеженими. Системні кортикостероїди виявляють потужний імуносупресивний ефект, який може бути корисним у пізній запальній фазі тяжкої COVID-19, але на ранній стадії захворювання можуть завдавати шкоди через пригнічення противірусної відповіді макроорганізму.

Обговорення та висновки

На сьогодні було запропоновано декілька настанов з лікування легкої або середньотяжкої COVID-19 у домашніх умовах, які передбачають призначення на початковому етапі протизапальних препаратів. З-поміж НПЗП зазвичай рекомендуються відносно селективні інгібітори ЦОГ-2, у деяких протоколах також згадується парацетамол. Проте слід пам'ятати, що парацетамол практично не має протизапальної активності та навіть у низьких дозах знижує рівні глутатіону в плазмі і тканинах, що може погіршувати перебіг COVID-19.

Запропонований N. Pegico та співавт. алгоритм протизапальної терапії ранніх симптомів COVID-19 (рис. 3) є патофізіологічно обґрунтованим і був

Таблиця. Рекомендації з протизапальної терапії ранніх симптомів COVID-19 у дорослих пацієнтів

	Коли призначати	Доза	Тривалість лікування
НПЗП			
<i>Відносно селективні інгібітори ЦОГ-2 – перший вибір</i>			
Німесулід	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	100 мг перорально 2 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 12 днів
Целекоксиб	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	Початкова доза 400 мг перорально, потім друга доза 200 мг у перший день; у наступні дні 200-400 мг 1 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 12 днів
Альтернативні НПЗП			
Ібупрофен	За появи симптомів (лихоманка, біль у горлі, нашель, головний біль)	400 мг перорально 2 р/день	3-4 дні
АСК	За появи симптомів (лихоманка) або за наявності протипоказань до призначення німесуліду чи целекоксибу	500 мг перорально 2 р/день	3-4 дні; якщо симптоми зберігаються, продовжувати до 8 днів
Кортикостероїди			
Дексаметазон*	Якщо симптоми зберігаються після 8-10 днів лікування НПЗП або $SpO_2 < 92-94\%$	8 мг перорально 3 дні, потім 4 мг 3 дні, далі 2 мг 3 дні	Тривалість лікування залежить від клінічного перебігу захворювання

Примітка: * на початку терапії кортикостероїдами слід відмінити НПЗП.

успішно апробований в умовах реальної клінічної практики Італії. Ці рекомендації базуються на трьох головних принципах:

- на самому початку симптомів лікування проводити в домашніх умовах;
- розпочинати протизапальну терапію якомога раніше після звернення пацієнта до сімейного лікаря (без очікування результатів дослідження мазка з носоглотки);
- покладатися на НПЗП, особливо на відносно селективні інгібітори ЦОГ-2, як-от німесулід чи целекоксиб.

Схожа селективність німесуліду та целекоксибу щодо ЦОГ-2 обґрунтовують їх застосування як НПЗП першого вибору для раннього амбулаторного ведення COVID-19 (табл.). Зокрема, німесуліду притаманна низка корисних у лікуванні COVID-19 ефектів (протизапальний, антипіретичний, знеболювальний, антиоксидантний), які було багаторазово продемонстровано під час проведення різноманітних експериментальних і клінічних досліджень. Відносна селективність німесуліду щодо ЦОГ-2 (препарат пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1) забезпечує нижчий ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з неселективними НПЗП, а також відсутність вираженої кардіоваскулярної токсичності, притаманної високоселективним інгібіторам ЦОГ-2.

У видках непереносимості або протипоказань до призначення цих відносно селективних інгібіторів ЦОГ-2 альтернативними НПЗП є ібупрофен та АСК. Лікування НПЗП має тривати 3-4 дні, але, якщо симптоми зберігаються, його продовжують максимум до 8-12 днів за відсутності протипоказань. У пацієнтів віком від 65 років лікування НПЗП має бути якомога коротшим, водночас особливу увагу слід приділяти достатній гідратації. Целекоксиб не показаний для застосування дітям, натомість німесулід можна застосовувати в дітей віком від 12 років.

Загалом дослідження та дані літератури свідчать, що протизапальна терапія, особливо відносно селективними інгібіторами ЦОГ-2, є дуже важливою складовою ведення амбулаторних пацієнтів із початковими симптомами COVID-19, оскільки зменшення вираженості цих проявів захищає від прогресування до тяжкого захворювання, яке зрештою потребуватиме госпіталізації.