60 РОКІВ ДОВІРИ[1]

Солу Медрол

метилпреднізолону натрію сукцинат 40/125/500/1000 мг

40 мг, 125 мг, 500 мг, 1 000 мг

Глюкокортикоїд вибору при патології легень[2]

Література:

1.FDA Approuedprodacts. Доступно https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011856 станом на 09.06. 2022.

2. 2. Li H., He G., Chu H. at all. A stepwise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. Respirology.2003; 8:199-204.

PP-SLM-UKR-0020

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон), порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємнісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/вабо в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Протипоказання:** системні грибкові інфекції.Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».Солу-Медрол у дозуванні 40мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. Інтратекальне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоніт, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції). синдром Кушинга, гіпопітуїтаризм, синдром відміни стероїдів. метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту, епідуральний ліпоматоз, підвищений внутрішньочерепний тиск, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда. пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопігментація шкіри. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилювання та кліренсу ізоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. – Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикостероїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокаторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш уразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа й кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикостероїди.. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднизолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 814 від 16.05.2022 р.

Pfizer

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19

Одним із провідних чинників патогенезу коронавірусної хвороби (COVID-19) є розвиток надмірної запальної реакції, відомої як цитокіновий шторм, що вважається основною причиною розвитку легеневої недостатності й інших тяжких ускладнень. Запобігання цитокіновому шторму сьогодні розглядають як важливий засіб профілактики тяжких ускладнень COVID-19 і порятунку життя пацієнтів. До препаратів, що здатні ефективно інгібувати надмірну запальну відповідь, належать кортикостероїди, тому вони викликають неабиякий інтерес науковців як потенційно ефективний засіб лікування нової коронавірусної інфекції. У цій статті розглянемо основні положення протоколів Альянсу боротьби з COVID-19 (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance, FLCCC), оновлених у червні цього року. В цих протоколах системним кортикостероїдам відведено ключову роль у лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом інфекції.

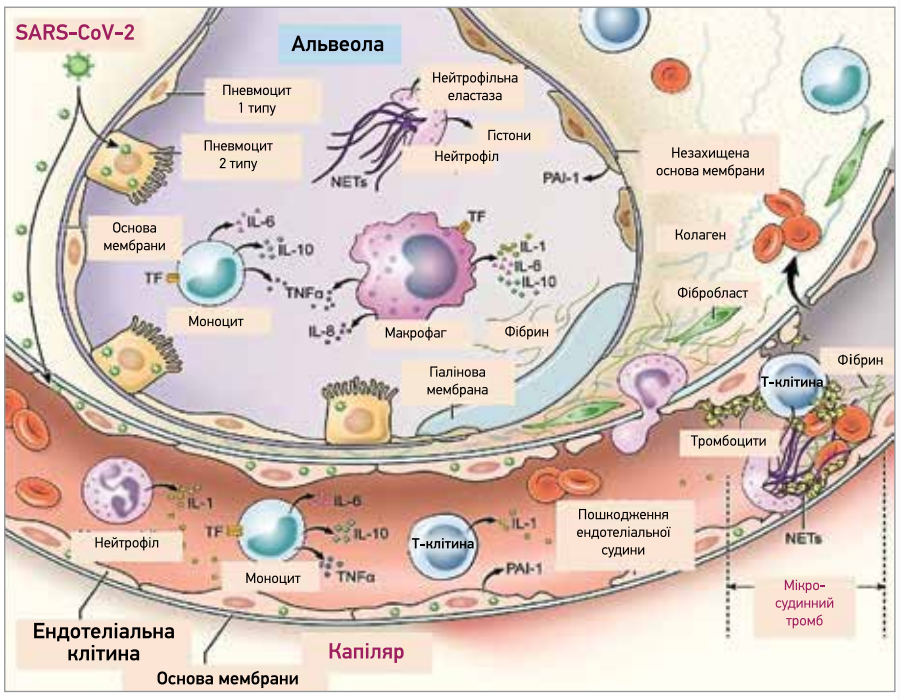

Рис. 1. Механізми коагулопатії й імунної активації при COVID-19

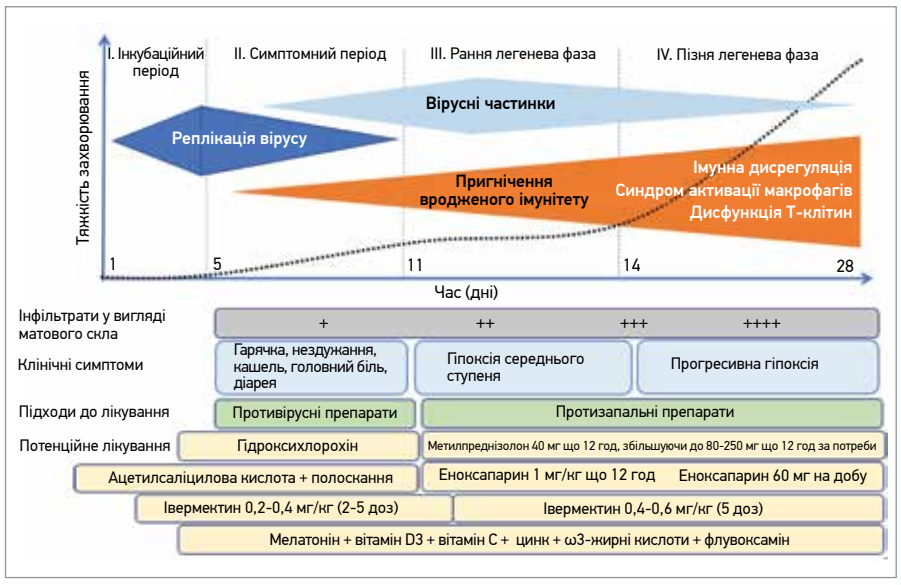

Рис. 2. Перебіг COVID-19 та основний підхід у лікуванні

В основі патогенезу COVID-19 лежить ураження клітин організму людини головним чином унаслідок безпосередньої цитопатогенної дії SARS-CoV-2, а також надмірної реакції імунної системи на репродукцію вірусу (рис. 1). Основним проявом COVID-19 є ураження різних структур дихальної системи з розвитком первинної вірусної пневмонії. Загалом ураження легень є головною причиною як тяжкого перебігу COVID-19, так і летальних випадків унаслідок розвитку дихальної недостатності.

Слід зазначити, що це захворювання може мати хвилеподібний перебіг. Приблизно у 80% пацієнтів перша хвиля COVID-19 завершується покращенням та одужанням. У 20% хворих після першої хвилі та періоду тимчасового покращення настає друга хвиля розвитку симптомів (так звана легенева фаза), перебіг якої є значно тяжчим і часто супроводжується серйозними ускладненнями (рис. 2).

У ранній легеневій фазі, що відповідає зазвичай легкому ступеню тяжкості коронавірусної інфекції, активуються неспецифічні механізми захисту та специфічна адаптивна імунна відповідь. Описані процеси спрямовані на елімінацію вірусу SARS-CoV-2 з організму. У разі неефективності імунної відповіді розвивається пізня легенева фаза COVID-19, за якої спостерігаються надмірна реплікація вірусу SARS-CoV-2 та розвиток гіперзапальної реакції (цитокінового шторму).

SARS-CoV-2 порівняно з усіма іншими респіраторними вірусами підвищує рівень цитокінів і хемокінів, одночасно знижуючи експресію інтерферону-α – основного противірусного механізму захисту (Vogel-Gonzalez M. et al., 2021). Низький уроджений противірусний захист і висока концентрація прозапальних медіаторів спричиняють тривале та прогресивне ураження легень.

У пізню легеневу фазу надзвичайно високий рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, -1β, фактора некрозу пухлини та ін.) забезпечує приплив великої кількості моноцитів і нейтрофілів, які посилюють явища запалення та спричиняють набряк легеневої тканини у хворих на COVID-19 (Ackermann M. et al., 2020). Також ця фаза характеризується порушенням імунної регуляції, мікросудинними ураженнями легень (васкулопатією) з активацією зсідання та прокоагулянтним станом.

У міру того, як хвороба прогресує вниз легеневим каскадом, її стає дедалі важче контролювати. У пацієнтів, які перебувають у пізній легеневій фазі, часто розвиваються незворотні фібропроліферативні зміни в легенях. Тому дуже важливо вчасно призначити лікування, що дасть змогу запобігти прогресуванню легеневої фази на самому початку її розвитку. Така лікувальна стратегія допоможе полегшити перебіг захворювання, уникнути тяжких ускладнень і покращити віддалений прогноз.

Для підвищення ефективності лікування доцільно використовувати декілька препаратів із різними механізмами дії на різних стадіях перебігу COVID-19 (рис. 2).

Така лікувальна стратегія була розроблена фахівцями Альянсу боротьби з COVID-19 (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance, FLCCC). Спочатку в березні 2020 року було створено протокол MATH+, призначений для госпіталізованих пацієнтів. Протокол містить рекомендації щодо лікування легеневої фази COVID-19 із метою зниження госпітальної смертності. Проте незабаром стало очевидно, що акцент потрібно змістити на профілактику тяжких форм захворювання та його прогресування в легеневу фазу. Згодом ця концепція знайшла своє відображення в протоколі I-CARE (протокол раннього амбулаторного лікування COVID-19).

Таблиця. **Порівняння метилпреднізолону, дексаметазону та гідрокортизону в пацієнтів із COVID-19**

Опубліковані спостережні та рандомізовані контрольовані дослідження з лікування кортикостероїдами хворих на COVID-19		Абсолютна різниця показників смертності	Показник NNT (кількість пацієнтів, яких потрібно пролікувати, щоби врятувати одне життя)
Метилпреднізолон у госпіталізованих пацієнтів: 250 мг на добу протягом 3 днів (Edalatifard et al., Італія)		5,9% проти 42,9%	2,7
Метилпреднізолон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 80 мг на добу протягом 3 днів (Confalonieri et al., Італія)		7,2% проти 23,3%	6,2
Метилпреднізолон у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом: 1-2 мг/кг на добу протягом 3-5 днів (Wu C. et al., Китай)		46% проти 61,8%	6,3
Метилпреднізолон у госпіталізованих пацієнтів: 0,5-1 мг/кг на добу протягом 3 днів (Fadel et al., США)		13,6% проти 26,3%	7,8
Метилпреднізолон у пацієнтів на кисневій підтримці: 1 мг/кг на добу (Fernandez-Cruz et al., Іспанія)		13,9% проти 23,9%	10,0
Метилпреднізолон vs дексаметазон: 1 мг/кг на добу vs 6 мг на добу (Ranjbar et al., Іран)		18,6% проти 35,7%	5,3
Метилпреднізолон vs дексаметазон: 1 мг/кг на добу не менш як 3 дні vs 6 мг на добу не менш як 7 днів (Ko et al.)	Загалом	16,4% проти 26,5%	10,0
	Механічна вентиляція	31% проти 54%	4,3
Гідрокортизон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 200 мг/кг на добу до 14 днів (Dequin et al., Франція)		14,7% проти 27,4%	7,9
Гідрокортизон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 200-400 мг/кг на добу протягом 7 днів (Angus et al.)		28% проти 33%	20,0
Дексаметазон у пацієнтів відділення реанімації й інтенсивної терапії: 20 мг на добу 5 днів, 10 мг на добу 5 днів (Tomazini et al.)		56,3% проти 61,5%	19,2
Дексаметазон 6 мг на добу 10 днів (Hornsby et al.)	Оксигенотерапія	23,3% проти 26,2%	28,6
	Механічна вентиляція	29,3% проти 41,4%	8,4%

Продовження на стор. 9.

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19

Продовження. Початок на стор. 3.

У протоколі MATH+ ключове значення мають два лікувальні підходи – противірусна та протизапальна терапія. Остання передбачає застосування системних кортикостероїдів. Протизапальна активність цієї групи препаратів пов'язана з пригніченням експресії прозапальних генів шляхом інгібування передачі сигналу стероїдними рецепторами. Зокрема, кортикостероїди пригнічують передачу сигналів ядерного транскрипційного фактора-кВ (NF-кВ), а також транскрипцію та трансляцію запальних факторів.

Водночас кортикостероїди здатні пригнічувати імунітет, спричиняючи активацію будь-якої інфекції. Тому рутинне призначення цих препаратів на ранніх стадіях захворювання та в разі його легкого перебігу є недоцільним.

! Кортикостероїдні препарати мають бути призначені не надто рано й не надто пізно.

Наразі існують переконливі та незаперечні докази того, що кортикостероїди знижують ризик смерті в пацієнтів із легеневою фазою COVID-19, тобто тих, хто потребує додаткового кисню або вищого рівня респіраторної підтримки.

Іншим важливим питанням є вибір оптимального кортикостероїду. Автори протоколу MATH+ вважають, що саме **метилпреднізолон є препаратом вибору**. Це рішення ґрунтується передусім на результатах спостережних і рандомізованих досліджень, які чітко продемонстрували перевагу застосування метилпреднізолону над низькими дозами дексаметазону в пацієнтів із COVID-19 (табл.).

! Ключовим положенням протоколу MATH+ є ранній початок призначення метилпреднізолону, вітаміну С, івермектину та гепарину – з моменту госпіталізації пацієнта.

Поєднання стероїдів і вітаміну С є незамінним, оскільки обидва засоби мають потужну синергічну протизапальну дію (de Melo A.F. et al., 2020). Вітамін С захищає ендотелій від окислювального пошкодження (May J.M., Qu Z.C., 2011). Крім того, вітамін С підвищує експресію інтерферону-α, тоді як кортикостероїди (самостійно) зменшують експресію цього важливого білка (Kumari P. et al., 2020). Важливо зазначити: коли кортикостероїди застосовують у легеневій фазі (а не у фазі реплікації вірусу), вони не збільшують виділення вірусу та не зменшують синтез типоспецифічних антитіл (Salton F. et al., 2020).

Терапія кортикостероїдами в госпіталізованих пацієнтів із легкими симптомами COVID-19

• ***Метилпреднізолон 80 мг болюсно, потім 40 мг що 12 год (альтернатива: 80 мг болюсно з подальшою внутрішньовенною інфузією 80 мг / 240 мл фізіологічного розчину зі швидкістю 10 мл/год); збільшити до 80 мг, а потім 125 мг що 12 год у пацієнтів із прогресивними симптомами та підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ). Автори протоколу наголошують на наявності переконливих і неспростовних доказів того, що кортикостероїди знижують ризик смерті у пацієнтів у легеневій фазі COVID-19, тобто у тих, хто потребує додаткового кисню або вищого рівня підтримки.***

На думку авторів, застосування низької фіксованої дози дексаметазону не підходить для лікування пацієнтів із легеневою фазою COVID-19. Хоча метилпреднізолон є кортикостероїдом вибору, в регіонах/округах, де він недоступний, можна замінити його на такі препарати цього класу в порядку переваги: преднізолон, преднізон, гідрокортизон, дексаметазон (дозу визначають відповідно до дози метилпреднізолону).

Терапія кортикостероїдами в пацієнтів із COVID-19, які перебувають у відділенні реанімації

• ***Навантажувальна доза метилпреднізолону 80 мг із подальшим прийомом 40 мг що 12 год протягом щонайменше 7 днів і до виведення з реанімації. Пацієнтам із підвищеним рівнем СРБ або погіршенням клінічного стану дозу збільшують до 80 мг що 6 год, а потім відповідно титрують дозу в порядку зменшення.***

• ***Після припинення кисневої підтримки застосування метилпреднізолону слід поступово протягом 2 тиж скасувати (20 мг кисню двічі на день, потім 20 мг/добу протягом 5 днів, потім 10 мг/добу протягом 5 днів), аби запобігти рецидиву/повторенню.***

• ***Метилпреднізолон варто скасовувати протягом 2 тиж після припинення прийому кисню, щоб запобігти рецидиву/повторенню (20 мг двічі на день на кисні, потім 20 мг на добу протягом 5 днів, потім 10 мг на добу протягом 5 днів).***

Усім пацієнтам, госпіталізованим до відділення реанімації, пропонується виконувати при надходженні комп'ютерну томографію грудної клітки для стратифікації ризику. Пацієнтам із тяжким перебігом захворювання слід розпочати прийом високих доз кортикостероїдів.

Призначення кортикостероїдів пацієнтам із тяжким перебігом COVID-асоційованої пневмонії

• ***Метилпреднізолон 250-500 мг що 12 год протягом щонайменше 3 днів, потім титрувати відповідно до клінічного стану та рівня СРБ.***

Терапія порятунку

• ***Високі дози метилпреднізолону (болюсно): 500-1000 мг на добу протягом 3 днів, після чого дозу варто зменшити.***

Після переведення пацієнта з відділення реанімації

• ***Метилпреднізолон 40 мг на добу. Надалі препарат повільно скасовують залежно від показника СРБ і потреби в кисні.***

Рекомендується скасовувати метилпреднізолон протягом 2 тиж після припинення кисневої підтримки, щоб запобігти рецидиву дихальної недостатності.

ВИСНОВКИ

Системні кортикостероїди на сьогодні є незамінними препаратами в лікуванні госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, особливо в разі тяжкого перебігу. Вчасне їх призначення дає змогу запобігти розвитку цитокінового шторму та пов'язаних із ним серйозних ускладнень. У підсумку це покращує виживаність пацієнтів і віддалений прогноз захворювання.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***