

Сучасні принципи ад'ювантної терапії COVID-19

О.К. Дуда, І.В. Манжелєєва, А.Р. Вега, Л.П. Коцюбайло

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Пандемія гострого респіраторного захворювання, спричиненого новим коронавірусом SARS-CoV-2, кинула виклик системам охорони здоров'я в усьому світі. Згідно з даними літератури, 80% пацієнтів мають легкий або середній ступінь тяжкості перебігу хвороби, що не потребує госпіталізації. Основний тягар ведення таких пацієнтів покладений на первинну ланку надання медичної допомоги. Наразі в Україні відсутні чіткі рекомендації щодо ведення таких пацієнтів на амбулаторному етапі, а саме відсутність ефективного спостереження та профілактики важкого перебігу спричиняє значне навантаження на заклади вторинної та третинної медичної допомоги.

У статті наведені дані останніх лабораторних та клінічних досліджень щодо ефективних засобів профілактики захворювання, схеми лікування на амбулаторному етапі, затверджені протоколом EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol від 28 вересня 2020 року.

Рекомендації включають динамічне спостереження пацієнта в домашніх умовах (включаючи пульсоксиметрію) та застосування лікарських засобів, а саме: мелатоніну, вітаміну С, вітаміну D, цинку, магнію та інших. Доведено, що окрім загальнозміцнювального ефекту наведені препарати впливають на попередження важкого перебігу захворювання, сприяють швидшому відновленню.

Ключові слова: фармакотерапія COVID-19, профілактика COVID-19, амбулаторне лікування, ад'ювантна терапія.

Modern principles of adjuvant therapy of COVID-19

О.К. Дуда, І.В. Manzhelieieva, А.Р. Vega, L.P. Kotsiubailo

COVID-19 pandemic brings new challenges to healthcare systems all around the world. According to the literature, 80% of patients have a mild or moderate disease, that doesn't require inpatient care. Primary health-care providers play a great role in management such patients. There are no recommendations for the outpatient management for mild or moderate cases of COVID-19, including effective monitoring and prevention of severe cases.

The article presents recent data of laboratory and clinical studies of prevention agents, outpatient treatment regimens approved by the EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol dated September 28, 2020.

Recommendations include dynamic monitoring of the patient at home (including pulseoximetry), using regimens such as melatonin, vitamin C, vitamin D, zinc, magnesium and others. Except general restorative effect, these regimens prevent the severe disease, and play a certain role in dampening the cytokine storm, facilitate early recovery.

Keywords: pharmacotherapy of COVID-19, prevention of COVID-19, outpatient management, adjuvant therapy.

Современные принципы адъювантной терапии COVID-19

А.К. Дуда, И.В. Манжелеева, А.Р. Вега, Л.П. Коцюбайло

Пандемия острого респираторного заболевания, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2, бросила вызов системам здравоохранения во всем мире. Согласно данным литературы, 80% пациентов имеют легкое или средней степени тяжести течение болезни, которое не требует госпитализации. Основное бремя ведения таких пациентов возложено на первичное звено оказания медицинской помощи. Сейчас в Украине отсутствуют четкие рекомендации по ведению таких пациентов на амбулаторном этапе, а именно эффективное наблюдение и профилактика тяжелого течения вызывают значительную нагрузку на учреждения вторичной и третичной медицинской помощи. В статье представлены данные последних лабораторных и клинических исследований средств профилактики, схемы лечения на амбулаторном этапе, утвержденные протоколом EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol от 28 сентября 2020 года.

Рекомендации включают динамическое наблюдение пациента в домашних условиях (включая пульсоксиметрию) и применение лекарственных средств, а именно: мелатонина, витамина С, витамина D, цинка, магния и других. Доказано, что кроме общеукрепляющего эффекта, перечисленные препараты предупреждают тяжелое течение заболевания, способствуют скорейшему восстановлению.

Ключевые слова: фармакотерапия COVID-19, профилактика COVID-19, амбулаторное лечение, адъювантная терапия

Мета публікації: провести аналіз даних закордонного досвіду ведення пацієнтів, створити рекомендації щодо амбулаторного ведення пацієнтів з легким та середньо-тяжким перебігом COVID-19, розглянути принципи ад'ювантної терапії у госпіталізованих хворих.

Для даної роботи використовували бібліосемантичний та аналітичний методи. Проводили аналіз останніх наукових публікацій за даною темою таких електронних баз даних, як PubMed, Scopus, Cochrane.

Наприкінці 2019 року в провінції Хубей (Китай) було виявлено новий тип коронавірусу, який став причиною масового спалаху атипових пневмоній з важким перебігом. Згодом інфекція стрімко поширилася по всьому світі, що призвело до пандемії. Наразі коронавірус характеризується важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2); захворювання, яке він спричинює, називається коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19). Клінічний перебіг захворювання COVID-19 у дорослих варіює від безсимптомної інфекції до важкої пневмонії з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ARDS) та поліорганною недостатністю. Уже більше ніж півроку системи охорони здоров'я багатьох країн борються з хворобою в умовах постійної зміни рекомендацій щодо ведення пацієнтів.

Вважається, що понад 80% пацієнтів, інфікованих коронавірусом нового типу, матимуть безсимптомний перебіг або легкий ступінь тяжкості, який не потребує госпіталізації в стаціонар. Однак неадекватне надання допомоги саме на амбулаторному етапі підвищує ризик важкого перебігу захворювання та збільшує навантаження на вторинні та третинні ланки.

Обмежений інформаційний ресурс щодо медикаментозних засобів профілактики, а також відсутність єдиного алгоритму ведення пацієнтів на амбулаторному етапі викликає складнощі у подальшому веденні пацієнта.

Найбільш ефективний спосіб профілактики COVID-19 – обов'язкове використання маски усіма категоріями осіб. Оскільки тяжкість захворювання залежить від кількості вірусу, що потрапила в організм, то зменшення цієї кількості при використанні фільтру хірургічної маски або респіратору попередить важкий перебіг захворювання.

Відповідно до останніх опублікованих даних, певну роль у профілактиці захворювання, крім соціального дистанціювання, дотримання гігієни рук та маскового режиму, грає використання лікарських засобів, що чинять загальнозміцнювальну дію. Крім того, наведені нижче препарати, за обмеженими даними досліджень, довели ефективність у профілактиці гострого респіраторного захворювання, викликаного SARS-CoV-2.

Зокрема, використання мелатоніну, згідно з дослідженням, опублікованим в червні 2020 року, в Клівленді, штат Огайо, зменшує ризик інфікування SARS-CoV-2 [1].

Крім мелатоніну, згідно з міжнародними рекомендаціями, запропоновано застосування з профілактичною метою й інших препаратів: вітаміну D, дефіцит якого пов'язаний з підвищеним ризиком зараження та важчим перебігом захворювання [2], вітаміну С та кверцетину, цинку та фамотидину. У складі певного етапу клінічних досліджень може застосовуватись назальний спрей з інтерфероном альфа для профілактики захворювання у медичних працівників [11].

Рекомендації щодо динамічного спостереження

Важливе значення на амбулаторному етапі має самомоніторинг пацієнтом загального стану, який включає оцінку симптомів (слабкість, головний біль, першіння у горлі, кашель, міальгії, нудота), вимірювання температури тіла двічі на добу, частоти пульсу, дихання, артеріального тиску та сатурації крові (за наявності пульсоксиметра).

Для адекватного оцінювання сатурації, пацієнтам потрібно пояснити умови, за яких проводиться дослідження:

- Проводиться на теплих сухих кінцівках.
- Необхідно попередньо зняти лакове покриття на нігтях.
- Використовувати показники, зняті на середньому чи вказівному пальцях. Не рекомендовано знімати показники з мочки вуха та пальців ніг.
- Щоб визначити точний показник, вимірювання повинно тривати не менше 30 с, краще – 1 хв.
- За можливості – проводити кількаразовий моніторинг пульсоксиметрії протягом дня, а тенденцію до зниження розцінювати як несприятливу прогностичну ознаку. Значення $SpO_2 < 94\%$ – показання для переведення пацієнта в умови стаціонару.

До Вашої уваги пропонуємо оновлену стратегію лікування COVID-19 (скорочений варіант), яка запропонована доктором Полом Е. Маріком – професором медицини, керівником відділення пульмонології та реанімації EVMS (медична школа Східної Вірджинії, Норфолк, штат Вірджинія). Доктор Марік написав понад 400 статей у рецензованих журналах, 80 розділів книг та 4 книги з критичної медицини. Професора цитували понад 35 000 разів у рецензованих публікаціях.

Рекомендації даного протоколу охоплюють окрім стаціонарного етапу лікування і дії профілактичного характеру, лікування в домашніх умовах, чого не має в наших національних протоколах. Саме адекватне надання допомоги на амбулаторному етапі зменшує ризик важкого перебігу захворювання та зменшує навантаження на заклади вторинної та третинної ланки.

EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol (оновлений 28.09.2020 р.).

Це рекомендований підхід до ведення пацієнтів з COVID-19, заснований на найсучасніших даних літератури. У мінливих умовах сьогодення рекомендації постійно оновлюються відповідно до появи нової інформації.

Застереження! Інформація, представлена в цьому протоколі, адресована лікарям, які надають первинну допомогу, щодо засобів, які є високоефективними у зменшенні гіперзапального цитокінового шторму як основної причини смертності та захворюваності на COVID-19. Ці вказівки повинні використовуватись лише медичними працівниками при формулюванні свого підходу до COVID-19. Пацієнти повинні завжди проконсультуватись з лікарем перед початком будь-якого лікування.

Незважаючи на надзвичайно обмежені дані, наступна комбінація засобів може відігравати роль у профілактиці / полегшенні перебігу хвороби COVID-19. Слід зазначити, що нещодавня публікація вказує на те, що мелатонін зменшує ризик зараження COVID-19, а дефіцит вітаміну D збільшує ризик зараження та пов'язаний зі значно гіршим результа-

том. Перевага наведених нижче препаратів полягає в їхній невисокій вартості, широкому доступі та безпеці.

Рекомендовані засоби для профілактики захворювання:

- Вітамін С 500 мг/добу.
- Кверцетин 250 мг/добу.
- Цинк 75–100 мг/добу.
- Мелатонін: починати з 0,3 мг і підвищувати дозу, при гарній переносимості препарату – до 2 мг на ніч.
- Вітамін D3 1000–3000 од/добу.
- Фамотидин 20–40 мг/добу.

Пацієнтам з помірно вираженою симптомів (на етапі лікування вдома) рекомендована наступна схема:

- Вітамін С 500 мг на добу.
- Кверцетин 250–500 мг на добу.
- Цинк 75–100 мг/добу.
- Мелатонін 6–12 мг на ніч (оптимальна доза невідома).
- Вітамін D3 2000–4000 од/добу.
- ASA (ацетилсаліцилова кислота) 81–325 мг/добу (у випадку відсутності протипоказань).
- Фамотидин 40 мг два рази на день (зменшити дозу при нирковій недостатності).

У пацієнтів із наявними симптомами респіраторного захворювання рекомендовано динамічне спостереження за допомогою домашньої пульсоксиметрії. Рівень сатурації нижче 94% є показанням для госпіталізації.

Схема ад'ювантної терапії пацієнтам з помірно вираженими симптомами (етап стаціонарного лікування):

- Вітамін С 500 мг перорально 2 рази на добу.
- Кверцетин 250–500 мг два рази на добу.
- Цинк 75–100 мг/добу.
- Мелатонін 6–12 мг на ніч (оптимальна доза невідома).
- Вітамін D3 20 000–60 000 МО разова пероральна доза. Кальцифедіол 200–500 мкг є альтернативою. Після цього слід використовувати вітамін D3 20 000 МО (або 200 мкг кальцифедіолу) 1 раз на тиждень до виписки з лікарні.
- Еноксапарин 60 мг (0,6 мл) підшкірно на день.
- Фамотидин 40 мг два рази на день (зменшити дозу при нирковій недостатності).

- Метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год ; збільшити до 80 мг кожні 12 год у випадку недостатньої відповіді.

Для пацієнтів, у яких прогресують респіраторні симптоми (задишка; гіпоксія, що вимагає подачі кисню через назальні канюлі зі швидкістю потоку ≥ 4 л/хв – показання для госпіталізації до відділення інтенсивної терапії).

Базове лікування (протиція цитокіновому шторму в умовах палати інтенсивної терапії):

1. Метилпреднізолон 80 мг навантажувальна доза, потім 40 мг кожні 12 год протягом щонайменше 7 днів і до виведення із відділення інтенсивної терапії. У пацієнтів із недостатньою реакцією необхідно збільшити дозу до 80 мг кожні 12 год.

2. Аскорбінова кислота (вітамін С) 3 г внутрішньовенно кожні 6 год протягом щонайменше 7 днів та/або до виведення із відділення інтенсивної терапії. Звернути увагу на рівень глюкози при тестуванні глюкометрами (див. нижче).

3. Повна антикоагуляція. У випадку відсутності протипоказань рекомендовано проведення ПОВНОЇ антикоагуляції (при надходженні до відділення інтенсивної терапії) еноксапарином 1 мг/кг підшкірно кожні 12 год (доза коригується, якщо кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Гепарин рекомендується приймати у випадку кліренсу креатиніну < 15 мл/хв.

Увага! Дотримуватись припинення вживання аскорбінової кислоти та кортикостероїдів, імовірно, призведе до синдрому «рикошету».

- Додаткові компоненти лікування («повний набір»):
4. Мелатонін 6–12 мг на ніч (оптимальна доза невідома).
 5. Фамотидин 40–80 мг два рази на день (20–40 мг/день при нирковій недостатності).
 6. Вітамін D3 20 000–60 000 МО разова пероральна доза. Альтернативою є кальцифедіол 200–500 мкг. Після цього слід вводити D3 20 000 МО (або 200 мкг кальцифедіолу) 1 раз на тиждень до виписки з лікарні.
 7. Тіамін 200 мг внутрішньовенно 2 рази на добу.
 8. Аторвастатин 80 мг/добу.
 9. Магній 2 г/добу доведено. Рівень Mg у плазмі крові слід утримувати в межах від 2,0 до 2,4 ммоль/л. Уникати розвитку гіпомагніємії, яка посилює цитокіновий шторм і подовжує інтервал QT.
 10. Необов'язково: Ремдесивір 200 мг внутрішньовенно, навантажувальна доза, після чого 100 мг внутрішньовенно протягом 9 днів.
 11. Антибіотики широкого спектра дії призначають за підозри на бактеріальну пневмонію з надлишковою активністю на основі рівня прокальцитоніну та виділення відповідної культури (без бронхоскопії).
 12. Основний принцип інфузійної терапії – підтримка еуволемії.
 13. Раннє призначення норадrenalіну при гіпотонії.
 14. Ескалація дихальної підтримки.

Рятувальні заходи («терапія відчаю»):

- Переливання плазми. Цей захід варто розглянути у пацієнтів з прогресуючою дихальною недостатністю на фоні терапії кортикостероїдами. Пацієнтам може знадобитися до п'яти переливань.
- Високі дози кортикостероїдів (болюсно 250–500 мг/добу метилпреднізолону).

Сведения об авторах

- Дуда Александр Константинович** – Кафедра инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: duda.doc.med@gmail.com
- Манжелева Ирина Викторовна** – Коммунальное некоммерческое предприятие «Киевская городская клиническая больница № 12», 02000, г. Киев, ул. проф. Подвысоцкого, 4А. E-mail: sierrogalska@gmail.com
- Вега Алена Рикардовна** – Кафедра инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: vega_21@ukr.net
- Коцюбайло Любовь Петровна** – Кафедра инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: sofipon@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Jehi L, Ji X, Milinovich A, erzurum S, Rubin B, Gordon S. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing. Results from 11,672 patients. Chest 2020.
2. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French Cb, Aliaono JL. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. Nutrients 2020; 12:988.
3. Shakoob H, Feehan J, Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC. Immune-boosting role of vitamins D,C,E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19. Maturitas 2020.
4. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. BMJ Nutrition, Prevention & Health 2020; 3.
5. Pistollato F, Masias M, Agudo P, Giampieri F. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease. Ann N Y Acad Sci 2019; 1433:3-9.
6. Tonstad S, Jaceldo-Siegl K, Messina M, Haddad E. The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone in the Adventist Health Study-2. Public Health Nutr 2016; 19:1464-70.
7. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, Markowitz DD. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. medRxiv 2020.
8. Janowitz T, Baglenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalized patients: a case series. Gut 2020; 69:1592-7.
9. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients. Am J Gastroenterol 2020.
10. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P, Liu Y, Huang XP, White KM. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and mechanisms. Research Square 2020.
11. Meng Z, Wang T, Chen L, Chen X, Li L. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area. medRxiv 2020.
12. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19. Drugs 2020.
13. Muller C, Karl N, Ziebuhr J, Pleschka S. D,L-lysine acetylsalicylate + glycine impairs coronavirus replication. J Antivir Antiretrovir 2020.
14. Varatharajah N. COVID-19 CLOT: What is it? Why in the lungs? Extracellular histone, "auto-activation" of prothrombin, emperipolesis, megakaryocytes, "self-association" of Von Willebrand factor and beyond. Preprints 2020.
15. Lopez A, Duclos G, Pastene B, Bezulier K, Guilhaumou R, Solas C. Effects of hydroxychloroquine on Covid-19 in Intensive Care Unit Patients: Preliminary Results. Int J Antimicrob Agents 2020.
16. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989; 27:771-9.
17. MacGowanHamilton F, Bayliss M, Read L, Attwood M. Hydroxychloroquine serum concentrations in non-critical care patients infected with SARS-CoV-2. medRxiv 2020.
18. Nicol MR, Joshi A, Rizk ML, Sabato PE, Savic RM. Pharmacokinetic and pharmacological properties of chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19 infection. medRxiv 2020.
19. Hoffmann M, Mosbauer K, Hoffman-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. Nature 2020.
20. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19-Preliminary report. N Engl J Med 2020.
21. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morten CE, Bhaskaran K, Brown JP. Inhaled corticosteroids use and the risk of COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: An OpenSAFELY analysis. medRxiv 2020.
22. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med 2020.