

Терапія пацієнтів із COVID-19: клінічні дослідження та рекомендації в різних країнах

С.В. Зайков

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

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Протягом останнього року коронавірусна хвороба (COVID-19) перебуває у фокусі багатьох наукових досліджень. Національні підходи до ведення станів, пов'язаних із вірусом SARS-CoV-2, можуть істотно відрізнятися, що зумовлено соціально-економічними особливостями, станом системи охорони здоров'я в різних регіонах світу, інерцією в прийнятті регуляторних рішень, а також мінливістю доказової бази щодо ефективності різних терапевтичних підходів.

МЕТА. Розглянути рекомендації, актуальні клінічні дослідження, клінічний досвід щодо ведення пацієнтів із COVID-19 у різних країнах.

РЕЗУЛЬТАТИ. Національні рекомендації з ведення пацієнтів із COVID-19 можуть істотно відрізнятися в різних регіонах світу. Уряди кожної країни в співпраці з провідними експертами та з урахуванням світового досвіду обирають і корегують оптимальні для місцевого населення шляхи подолання пандемії коронавірусної інфекції.

ВИСНОВКИ. Вибір методів профілактики та лікування COVID-19 пов'язаний із можливостями системи охорони здоров'я, регіональним рівнем антибіотикорезистентності, актуальною епідемічною ситуацією, соціально-економічними й іншими факторами. Протягом останніх 5-6 місяців епідемічна ситуація в різних регіонах світу значно відрізнялася, що могло створити неоднакові умови для проведення якісних клінічних досліджень із великою кількістю учасників. Навіть у межах однієї країни висновки та рекомендації щодо лікування COVID-19 різних професійних асоціацій та експертних груп можуть відрізнятися. Експертні організації здійснюють незалежну оцінку клінічного досвіду з лікування COVID-19 і доходять різних висновків. Таке явище є цілком нормальним і бажаним для мінімізації систематичної помилки в умовах надшвидкого оновлення доказової бази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-CoV-2, настанова, патогенетична терапія, тяжкість перебігу.

Therapy of patients with COVID-19: clinical studies and recommendations in different countries

S.V. Zaikov

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv

Conflict of interest: none

BACKGROUND. During 2020 coronavirus disease (COVID-19) is at the focus of many scientific studies. National approaches to the management of conditions associated with the SARS-CoV-2 can differ significantly due to socio-economic characteristics, capabilities of the health care system in different regions of the world, inertia in making regulatory decisions, as well as the variability and limitations of evidence base regarding effectiveness of various therapeutic approaches.

OBJECTIVE. To review guidelines and clinical experience in the management of patients with COVID-19 around the world.

RESULTS. National guidelines for COVID-19 management can vary significantly in different regions of the world. The governments of each country, in cooperation with leading experts and taking into account global experience, choose and constantly adjust the best ways to overcome COVID-19 epidemic in local population.

CONCLUSIONS. The choice of methods for prevention and treatment of COVID-19 is associated with the capabilities of the healthcare system, regional level of antibiotic resistance, current epidemiological conditions, socio-economic factors, etc. Over the past 5-6 months the epidemiological conditions in different regions of the world have varied significantly, which could create unequal conditions for conducting high-quality clinical trials with a large number of participants. Even within one country the conclusions and recommendations for the treatment of COVID-19 developed by different medical associations and expert groups may differ significantly. Expert organizations conduct an independent evaluation of emerging clinical experience in the treatment of COVID-19 and come to different conclusions. This phenomenon is quite normal and desirable to minimize systematic error in the context of rapidly updating clinical evidence.

KEY WORDS: coronavirus disease, COVID-19, SARS-CoV-2, guideline, pathogenetic therapy, course severity.

Терапия пациентов с COVID-19: клинические исследования и рекомендации в разных странах

С.В. Зайков

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. В течение 2020 года коронавирусная болезнь (COVID-19) находится в фокусе многих научных исследований. Национальные подходы к ведению состояний, связанных с вирусом SARS-CoV-2, могут существенно отличаться, что обусловлено социально-экономическими особенностями, состоянием системы здравоохранения разных регионов мира, инерцией в принятии регуляторных решений, а также изменчивостью и ограниченностью доказательной базы по эффективности различных терапевтических подходов.

ЦЕЛЬ. Рассмотреть рекомендации и клинический опыт в ведении пациентов с COVID-19 в разных странах.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Национальные рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 могут существенно отличаться в разных регионах мира. Правительства каждой страны в сотрудничестве с ведущими экспертами и с учетом мирового опыта выбирают и постоянно корректируют оптимальные для местного населения пути преодоления пандемии.

ВЫВОДЫ. Выбор методов профилактики и лечения COVID-19 связан с возможностями системы здравоохранения, региональным уровнем антибиотикорезистентности, актуальной эпидемической ситуацией, социально-экономическими и другими факторами. В течение последних 5-6 месяцев эпидемическая ситуация в разных регионах мира значительно отличалась, что могло создавать неодинаковые условия для проведения качественных клинических исследований с большим количеством участников. Даже в рамках одной страны выводы и рекомендации по лечению COVID-19 различных профессиональных ассоциаций и экспертных групп могут отличаться. Экспертные организации проводят независимую оценку клинического опыта по лечению COVID-19 и приходят к разным выводам. Такое явление можно рассматривать как вполне нормальное и желательное для минимизации систематической ошибки в условиях сверхбыстрого обновления доказательной базы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная болезнь, COVID-19, SARS-CoV-2, руководство, патогенетическая терапия, тяжесть протекания.

Вступ. Протягом останнього року коронавірусна хвороба (COVID-19) перебуває у фокусі великої кількості наукових досліджень. Значні ресурси світової системи охорони здоров'я покладені на подолання пандемії COVID-19, її економічних і соціальних наслідків, а також покращення можливостей лікування патологічних станів, пов'язаних із вірусом SARS-CoV-2, профілактику ускладнень і зниження смертності. Національні підходи до ведення станів, пов'язаних із COVID-19, можуть істотно відрізнитися, що зумовлено соціально-економічними особливостями, станом системи охорони здоров'я в різних регіонах світу, а також обмеженістю та мінливістю доказової бази щодо ефективності різних терапевтичних підходів. Метою цього огляду було проаналізувати рекомендації з лікування COVID-19 у Китаї та США.

Світ уперше стикнувся з COVID-19 у грудні 2019 року. Стрімке поширення інфекції вже 11 березня 2020 року було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) пандемією [1]. Протягом кількох перших місяців боротьби з COVID-19 стало зрозуміло, що її клінічний перебіг у інфікованих осіб є дуже варіабельним: від відсутності будь-яких симптомів до вкрай тяжких вірусних пневмоній із розвитком гострого респіраторного дистресс-синдрому (ГРДС) і поліорганної недостатності. За даними звіту китайського Центру контролю захворюваності щодо підтверджених випадків COVID-19 (n=44 415), спектр варіантів клінічного перебігу має такий вигляд: легкий перебіг – 81 % (36 160 випадків), тяжкий перебіг (задишка, гіпоксія, ураження ≥ 50 % легень при візуалізації) – 14 % (6168 випадків),

критичний перебіг (дихальна й поліорганна недостатність, шок) – 5 % (2087 випадків) [2]. Коронавірусна інфекція поширюється переважно повітрянокраплинним шляхом: віруси, що виділяє інфікована особа при чханні та кашлі, потрапляють у верхні дихальні шляхи здорової людини, де розпочинається їх реплікація [3, 4]. Вирішальну роль у забезпеченні тропності вірусу до клітин організму хазяїна відіграє шипоподібний білок S, який має два домени (S1 і S2) та наразі розглядається як основна мішень для розроблення вакцини проти коронавірусної інфекції [5]. Процес реплікації вірусу у верхніх дихальних шляхах може супроводжуватися характерними симптомами (біль у горлі, лихоманка, слабкість) або мати безсимптомний перебіг, однак у разі проведення на цьому етапі вірусологічного дослідження його результати вже будуть позитивними [3]. Далі, щоби проникнути в клітини альвеол, вірус SARS-CoV-2 зв'язується з клітинними рецепторами ACE2, які крім легень у великій кількості наявні в шлунковокишковому тракті, нирках, серці та кишечнику [3, 6].

Підходи до лікування та профілактики COVID-19 у Китаї

Заходи, котрі вірогідно сприяли майже повному зникненню нових випадків захворювання в Китаї, включали швидке секвенування вірусу для розроблення наборів для тестування, що дало змогу відстежувати інфікованих в Ухані та за його межами. Крім того, було впроваджено агресивні карантинні заходи, котрі включали повну ізоляцію м. Ухань, а пізніше провінції Хубей і решти регіонів країни, закриття всіх шкіл і підприємств, які не є критично важливими для

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

економіки. Інші заходи включали швидке будівництво двох нових лікарень і створення тимчасових госпіталів Fangsang. За відсутності вакцини лікування COVID-19 включало проти-вірусні препарати, оксигенотерапію, механічну вентиляцію легень, кортикостероїди, гідроксихлорохін, тоцилізумаб, інтерферони, внутрішньовенний імуноглобулін та інфузії плазми реконвалесцентів (ПР) [7].

Слід зазначити, що статистичні дані стосовно захворюваності та смертності в Китаї, котрі надходили з офіційних джерел протягом 2020 року, мають дещо суперечливий характер. Важко сказати, наскільки об'єктивно отримана статистика відображає реальну ефективність профілактики та лікування COVID-19 у Китаї. Тому варто зі значною обережністю підходити до екстраполяції отриманого в цій країні досвіду в боротьбі з COVID-19.

Нефармакологічне лікування

Допоміжна оксигенотерапія. У китайському дослідженні з 1099 учасниками 41,3 % пацієнтів із підтвердженою COVID-19 (454/1099) і 35,7 % пацієнтів із тяжкими захворюваннями (331/926) отримували оксигенотерапію [8]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, слід проводити додаткову оксигенотерапію пацієнтам із тяжкою гострою респіраторною інфекцією, респіраторним дистресом, гіпоксемією чи шоком [9]. Однак у клінічному протоколі з лікування коронавірусної інфекції Національної комісії з охорони здоров'я Китаю немає обмежень щодо того, яким пацієнтам проводити додаткову кисневу терапію [10], що могло призвести до надмірного використання цього методу. Зазвичай пацієнтам із насиченням крові киснем (SpO_2) ≥ 93 % не потрібен додатковий кисень, а гіпероксемія може спричинити подальше пошкодження дихальних шляхів і навіть смерть [9].

Носові канюлі з високим рівнем газового потоку (НКВП) і неінвазивна штучна вентиляція легень (НШВЛ). Зазначені методи використовували як ескалаційну терапію в пацієнтів, у яких не вдалося досягти поліпшення стану на тлі допоміжної оксигенотерапії [9]. Консенсус китайських експертів, опублікований у 2019 році, рекомендує лікарям розглянути можливість використання НКВП пацієнтам, які мають легкий або середньотяжкий перебіг захворювання (парціальний тиск артеріального кисню $[PaO_2]$ / фракція вдихуваного кисню $[FiO_2]$ – 100-300 мм рт. ст.) [7]. Дані щодо доцільності клінічного застосування неінвазивної оксигенотерапії при гіпоксемічній дихальній недостатності, спричиненій тяжкою пневмонією, мають суперечливий характер [11, 12]. Рекомендації ВООЗ [9] і Китаю [8] закликають із надзвичайною обережністю використовувати вказані методи та ретельно стежити за станом пацієнтів. У разі невдалого результату НШВЛ після короткого випробування (1 година) пацієнт може потребувати переходу на інвазивну механічну вентиляцію легень.

Інвазивна штучна вентиляція легень (ІШВЛ). За даними Guan і співавторів [13], 14,5 % тяжких пацієнтів (25/173) отримували ІШВЛ, а 32,4 % (56/173) – НШВЛ. Якщо стандартна киснева терапія не дає результатів, китайські рекомендації пропонують провести випробування НКВП або неінвазивної маскової вентиляції легень. Натомість рекомендації ВООЗ пропонують ескалацію терапії до ІШВЛ [8]. Загальновизнано, що своєчасне використання інвазивної механічної вентиляції є важливим компонентом лікування тяжкої дихальної недостатності та ГРДС [14]. На основі консенсусу китайських

експертів [15] рекомендується, щоб ІШВЛ була першим вибором для пацієнтів із середньою та тяжкою формою ГРДС ($PaO_2/FiO_2 \leq 150$ мм рт. ст.) [16] або для пацієнтів після невдачі використання НКВП та НШВЛ. Для запобігання травмам легень слід використовувати захисну стратегію вентиляції, тобто низькі дихальні об'єми (6-8 мл/кг маси тіла) та низький тиск на вдиху (<30 см H_2O) [14].

Екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). ЕКМО є методом підтримки життя тяжкохворих пацієнтів, який забезпечує циркуляцію потоку крові через штучну легеню для газообміну. ЕКМО забезпечує період легеневого спокою, штучно підтримує пацієнтів у критично тяжкому стані, поки їхнє серце чи легені відновлюються, та відіграє певну роль у догляді за пацієнтами з пересадкою серця чи легень. ЕКМО рідко застосовується в Китаї через обмежені ресурси [13, 17]. Крім того, немає жодних опублікованих досліджень щодо ефективності та безпеки ЕКМО для тяжкохворих пацієнтів із COVID-19. Дані щодо ефективності використання ЕКМО при близькосхідному респіраторному синдромі (MERS) і грипі мають суперечливий характер [18].

Фармакотерапія

Противірусні засоби. Незважаючи на використання різних препаратів, єдиною думкою китайських експертів є те, що інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, перамівір, занамівір тощо) та ганцикловір загалом не рекомендуються до застосування. Профілактичні призначення антибактеріальної терапії, особливо комбінованих препаратів широкого спектра дії, також зазвичай не рекомендуються [15]. Проте проводяться постійні випробування для з'ясування того, які лікарські засоби можуть бути корисними в лікуванні пацієнтів із COVID-19.

Згідно з даними дослідження Ху та співавторів, 55 із 62 пацієнтів із підтвердженою COVID-19 у провінції Чжецзян отримували противірусне лікування. Інгаляції лопінавіру/ритонавіру й інтерферону- $\alpha 2b$ отримували 21 пацієнт (34 %), уміфеновір і лопінавір/ритонавір – 17 (28 %), а інгаляції інтерферону- $\alpha 2b$ – 8 (13 %) [19]. Chen і співавтори повідомили, що 75 із 99 підтверджених пацієнтів в Ухані отримували противірусне лікування, включаючи осельтамівір, ганцикловір і лопінавір/ритонавір [20]. Тривалість противірусного лікування становила 3-14 днів [20]. Однак результати клінічного дослідження лопінавіру/ритонавіру в Китаї не показали чітких переваг порівняно зі стандартною допомогою в госпіталізованих дорослих пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [21]. Ремдесивір може мати найбільший потенціал для успішного лікування SARS-CoV-2, але його ефективність і безпека при COVID-19 потребують подальшої оцінки [22, 23].

Фавіпіравір був схвалений для лікування грипу 15 лютого 2020 року в Китаї та вивчається в клінічних випробуваннях при COVID-19. Попередні результати вказують на те, що фавіпіравір має значно потужнішу противірусну дію та менше побічних ефектів, ніж лопінавір/ритонавір ($P < 0,001$) [24]. Одне з клінічних випробувань було проведено в Шеньжені; його результати показали, що середній час до кліренсу вірусу становив 4 дні в групі лікування фавіпіравіром порівняно з 11 днями в групі лікування лопінавіром/ритонавіром ($P < 0,001$). Показники покращення рентгенологічної картини в групах лікування фавіпіравіром і лопінавіром/ритонавіром становили 91,4 % та 62,2 %

відповідно. Жодних значущих побічних реакцій у групі лікування фавіпіравіром не спостерігалось. Побічних реакцій було значно менше при використанні фавіпіравіру, ніж лопінавіру/ритонавіру [25].

У ранніх дослідженнях *in vitro* було виявлено, що хлорохіні та гідроксихлорохіні ефективно інгібують SARS-CoV-2 [22, 26]. У Китаї було проведено кілька клінічних досліджень для оцінки ефективності й безпеки хлорохіну та гідроксихлорохіну. Результати показали, що порівняно з контрольним лікуванням хлорохінофосфат був ефективним у пригніченні загострення пневмонії, поліпшенні рентгенологічної картини, сприянні вірус-негативній конверсії та скороченні тривалості захворювання [27]. Консенсус експертів рекомендує застосування хлорохінофосфату в дозі 500 мг двічі на добу протягом 10 днів для пацієнтів із COVID-19. При цьому необхідно ретельно контролювати побічні ефекти хлорохіну та гідроксихлорохіну [28].

Кортикостероїди. Russell і співавтори не рекомендують застосовувати кортикостероїди при ураженні легень або в разі шоку, спричиненого SARS-CoV-2 [29]. Однак у дослідженні Shang і співавторів пропонується використовувати короткі курси (≤ 7 днів) кортикостероїдів у низькій і помірній дозах ($\leq 0,5$ - 1 мг/кг/день метилпреднізолону) для пацієнтів у критичному стані [30]. Згідно з консенсусом китайських експертів, пацієнти з COVID-19, обрані для призначення кортикостероїдів, мають відповідати таким критеріям: 1) вік ≥ 18 років; 2) лабораторно підтверджений випадок коронавірусної інфекції; 3) симптоми, що виникають протягом 10 днів; 4) рентгенологічна картина, що відповідає пневмонії, спричиненій COVID-19, і швидко прогресує; 5) $SpO_2 \leq 93$ %, задишка (частота дихання ≥ 30 /хв) або індекс оксигенації ≤ 300 мм рт.ст. у спокої та без оксигенотерапії [31].

Результати ретроспективного дослідження показали, що терапія кортикостероїдами в низьких і помірних дозах не впливала на час кліренсу вірусу в пацієнтів із COVID-19. Автори дослідження не рекомендували застосовувати кортикостероїди при легкому стані пацієнта, оскільки не спостерігали прискорення позитивних змін рентгенологічної картини [32]. Проте дані, отримані в одному клінічному центрі в м. Ухань, свідчили про те, що раннє короткочасне призначення низьких доз кортикостероїдів (1-2 мг/кг/добу протягом 5-7 днів) було пов'язано зі швидшим поліпшенням клінічних симптомів і зникненням вогнищевих уражень легень у тяжких випадках COVID-19 [33]. В іншому дослідженні було проаналізовано 15 критичних випадків і зроблено висновок, що низькі дози та коротка тривалість призначення кортикостероїдів (метилпреднізолон < 1 мг/кг, < 7 днів) можуть бути корисними для пацієнтів із COVID-19, які перебувають у критичному стані [34]. Короткотривале застосування кортикостероїдів включено до клінічного протоколу з діагностики та лікування коронавірусної інфекції Національної комісії охорони здоров'я Китаю [10].

Плазма рековалесцентів. Клінічний протокол лікування пацієнтів із COVID-19 у тяжкому та критичному стані Національної комісії охорони здоров'я Китаю включає ПР як потенційний метод терапії при швидкому погіршенні клінічного стану [35]. Пацієнти в критичному стані, котрі отримували ПР, продемонстрували значне поліпшення клінічних симптомів і лабораторних показників [36].

Біологічні модулятори. Результати лабораторних досліджень хворих на COVID-19 у Китаї показали підвищення

рівня запальних цитокінів у плазмі крові, особливо інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [37]. Тому моноклональне антитіло проти ІЛ-6 тоцилізумаб розглядалось як потенційний препарат для деяких пацієнтів із COVID-19 із великим ураженням легень і підвищеним рівнем ІЛ-6. Застосування тоцилізумабу підтримується протоколом із діагностики та лікування COVID-19 Національної комісії охорони здоров'я Китаю [10].

Рекомендації з фармакотерапії COVID-19 у США

У березні 2020 року Асоціація інфекційних захворювань США (IDSA) сформувала мультидисциплінарну панель експертів для розроблення рекомендацій щодо лікування пацієнтів із коронавірусною інфекцією. Ці рекомендації опубліковано на сайті IDSA та постійно оновлюються [38].

Гідроксихлорохіні. У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях призначення гідроксихлорохіну не сприяло значному зниженню смертності в пацієнтів із COVID-19 [39, 40]. У п'яти нерандомізованих дослідженнях також не вдалося виявити зв'язок між призначення препарату та смертністю [41-45]. Панель експертів IDSA не рекомендує застосування гідроксихлорохіну як у монотерапії, так і в комбінації з азитроміцином у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, оскільки досягнення ефективності в зниженні смертності є малоімовірним [38].

Противірусні засоби. Застосування лопінавіру/ритонавіру не сприяло зниженню смертності чи потреби у ШВЛ серед пацієнтів із COVID-19 у трьох рандомізованих контрольованих дослідженнях [46-48]. В одному обсерваційному дослідженні було показано, що фамотидин може знижувати ризик настання комбінованої кінцевої точки (смерть або інтубація), але якість доказів є дуже низькою [49]. Панель експертів IDSA не рекомендує застосування лопінавіру/ритонавіру в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [38]. Фамотидин пропонується не застосовувати в пацієнтів із COVID-19, за винятком використання в умовах клінічних досліджень [38]. Застосування ремдезивіру не продемонструвало переконливого впливу на смертність, але забезпечувало вираженіше покращення клінічного стану пацієнтів на 28-й день хвороби, зниження медіани часу до одужання та зниження потреби в інтубації в пацієнтів із COVID-19 у критичному стані [50]. Панель експертів IDSA пропонує призначати ремдезивір госпіталізованим пацієнтам у критичному та тяжкому стані [38].

Кортикостероїди. Застосування кортикостероїдів забезпечувало зниження смертності на 38 % і 17 % у пацієнтів із критичним і тяжким перебігом хвороби відповідно [51, 52]. Панель експертів IDSA рекомендує призначення дексаметазону пацієнтам у критичному стані. Панель експертів IDSA також пропонує застосовувати дексаметазон у пацієнтів у тяжкому стані. Якщо дексаметазон недоступний, то можуть бути використані альтернативні глюкокортикоїди. Пропонується не застосовувати глюкокортикоїди в пацієнтів із COVID-19 без гіпоксемії, що потребує оксигенотерапії. Кортикостероїди не рекомендовані до застосування в пацієнтів у легкому та середньотяжкому стані [38].

Тоцилізумаб. Зважаючи на недостатню якість і кількість доказів щодо ефективності препарату, панель експертів IDSA пропонує не застосовувати тоцилізумаб у рутинному лікуванні госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією [38].

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

Плазма реконвалесцентів. Зважаючи на недостатню кількість даних, панель експертів IDSA рекомендує застосувати ПР у лікуванні COVID-19 тільки в умовах клінічних досліджень [38].

30 листопада 2020 року було оновлено протокол з інтенсивної терапії COVID-19, розроблений експертною групою Медичної школи Східної Вірджинії (EVMS) [53]. Протокол було розроблено в колаборації з Передовою групою з інтенсивної терапії COVID-19 (Front Line COVID-19 Critical Care, FLCCC). Як профілактичні засоби протокол рекомендує:

- вітамін С 500 мг 2 рази на день і кверцетин 250 мг на день;
- вітамін D₃ 1000-4000 од./день;
- вітаміни групи В;
- цинк 30-50 мг на день;
- мелатонін (продовженого вивільнення): почати з дози 0,3 мг і збільшувати до 2 мг уночі;
- івермектин як постконтактна профілактика (200 мкг/кг негайно, повторна доза на 3-й день) і профілактика в групах високого ризику (200 мкг/кг у 1-й день, у 3-й день і повторний прийом кожні 4 тижні).

У симптоматичних пацієнтів рекомендується застосування пульсоксиметрії. При зменшенні сатурації кисню <94 % рекомендовано госпіталізацію. Для амбулаторних пацієнтів із легкими симптомами протоколом рекомендовані такі засоби:

- івермектин 150-200 мкг/кг на день у двох дозах;
- вітамін С 500 мг 2 рази на день і кверцетин 250-500 мг 2 рази на день;
- вітамін D₃ 2000-4000 од./день;
- вітаміни групи В;
- цинк 75-100 мг на день;
- мелатонін 6-10 мг уночі (оптимальна доза невідома);
- ацетилсаліцилова кислота в добовій дозі 81-325 мг (у разі відсутності протипоказань).

Госпіталізованим пацієнтам із легкою симптоматикою рекомендовано:

- івермектин 150-200 мкг/кг на день у двох дозах;
- вітамін С 500 мг перорально кожні 6 годин і кверцетин 250-500 мг 2 рази на день (за наявності);
- вітамін D₃ у разовій пероральній дозі 20 000-60 000 МО. Кальцифедіол 200-500 мкг є альтернативою. Надалі 20 000 МО вітаміну D₃ (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до виписки;
- вітаміни групи В;
- цинк 75-100 мг на добу;
- мелатонін 10 мг уночі (оптимальна доза невідома);
- еноксапарин 60 мг на добу;
- метилпреднізолон 40 мг 2 рази на добу, в разі низької терапевтичної відповіді збільшити дозу до 80 мг;
- раннє переведення до відділення інтенсивної терапії при посиленні респіраторних симптомів і зниженні сатурації кисню.

Пацієнтам із вираженими респіраторними симптомами та переведеним до відділення інтенсивної терапії як обов'язкове лікування рекомендовані:

- метилпреднізолон у навантажувальній дозі 80 мг, потім 40 мг кожні 12 годин щонайменше протягом 7 днів і доки хворого не переведуть із реанімаційного відділення. У пацієнтів із поганою реакцією збільшити до 80-125 мг кожні 12 годин;

- вітамін С 3 г внутрішньовенно кожні 6 годин щонайменше 7 днів та/або до переведення з відділення інтенсивної терапії;

- за відсутності протипоказань застосування антикоагуляції (при надходженні до відділення інтенсивної терапії) еноксапарином – 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин (корекція дози при зниженні кліренсу креатиніну <30 мл/хв). Застосування гепарину пропонується при кліренсі креатиніну <15 мл/хв.

Як допоміжна терапія рекомендовані:

- івермектин 150-200 мкг/кг на день у двох дозах;
- вітамін D₃ у разовій пероральній дозі 20 000-60 000 МО. Кальцифедіол 200-500 мкг є альтернативою. Надалі 20 000 МО вітаміну D₃ (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до виписки;
- тіамін 200 мг внутрішньовенно кожні 12 годин;
- вітаміни групи В;
- цинк 75-100 мг на добу;
- мелатонін 10 мг уночі (оптимальна доза невідома);
- аторвастатин 80 мг на добу;
- ескалація дихальної підтримки.

Як терапія порятунку протоколом рекомендоване застосування ПР (у разі прогресування дихальної недостатності, незважаючи на призначення кортикостероїдів). Також можливе болюсне введення метилпреднізолону 250-500 мг на добу, призначення половинних доз рекомбінантного активатора плазміногену та застосування ЕКМО.

Ведення пацієнтів із ГРДС: японські рекомендації

ГРДС є одним із тяжких життєзагрозливих станів, які можуть виникати в пацієнтів із COVID-19. Ефективна терапія ГРДС є важливою складовою ведення хворих на COVID-19 у тяжкому клінічному стані. У 2017 році було розроблено настанову з клінічної практики для ведення пацієнтів із ГРДС. Експертна група пропонує не застосовувати трахеотомію та високочастотну осциляцію легень у дорослих пацієнтів із ГРДС. Не рекомендоване застосування таких препаратів: інгаляційний/внутрішньовенний стимулятор β₂, простагландин E1 (PGE1), активований білок С (APC), кетоконазол і лізофілін, інгаляційні препарати оксиду азоту, сурфактант [54].

На ранньому етапі ведення дорослих пацієнтів із ГРДС пропонується застосування НШВЛ із позитивним тиском. Оптимальним тиском плато для ШВЛ є ≤30 см H₂O. Наставою також пропонується застосування позитивного тиску наприкінці видиху за тиску плато ≤30 см H₂O та в разі відсутності порушення гемодинаміки. Пацієнту слід перебувати в положенні лежачи на животі [54].

В Японії існує кілька препаратів, затверджених для терапевтичного застосування в пацієнтів із ГРДС, зокрема сивелестат (інгібітор нейтрофілу еластази) [55], рекомбінантний тромбомодулін людини [56], метилат габексату, пульс-терапія глюкокортикоїдами (наприклад, 1 г пульсу метилпреднізолону на добу протягом 3 днів), іммобілізована клітковина поліміксину В та едаравон (поглинач вільних радикалів). Ці засоби широко застосовуються в пацієнтів із сепсисом і ГРДС в Японії [54].

Досвід застосування патогенетичної терапії в пацієнтів із COVID-19 в Україні

Метою проведеного в Україні дослідження було оцінити вплив комбінації таких препаратів, як едаравон (Ксаврон),

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

L-аргініну гідрохлорид + L-карнітин (Тіворель) і Реосорбілакт (сорбітол, натрію лактат, натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, магнію хлорид), на перебіг пневмоній середньої тяжкості, спричинених COVID-19, як доповнення до базисної терапії в умовах пульмонологічного відділення. Досліджуваними показниками були: кількість ліжко-днів, проведених у стаціонарі, сатурація (насичення крові киснем), температура тіла, рівень феритину, D-димеру, C-реактивного білка (СРБ), прокальцитоніну; загальний клінічний аналіз крові з визначенням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, лейкоцитарної формули, вмісту гемоглобіну. Також пацієнтам виконувалася комп'ютерна томографія органів грудної клітки.

Результати дослідження показали, що в основній групі (пацієнти котрої разом з основною терапією пневмонії, спричиненої COVID-19, отримували додаткову терапію препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт) достовірно поліпшилася низка показників порівняно з контрольною групою (лише основна терапія). Додаткове лікування сприяло поліпшенню насиченості крові киснем, зниженню температури тіла, а також скороченню перебування пацієнтів у стаціонарі. На момент завершення лікування в основній групі достовірно знизилася концентрація СРБ – маркера активності запального процесу в легенях, підвищення рівня котрого корелює з обсягом ураження легеневої паренхіми й тяжкістю перебігу захворювання. Зменшення вмісту D-димеру, котрий теж належить до маркерів запального процесу, в пацієнтів основної групи свідчить про поліпшення їхнього стану порівняно з контрольною групою. Збільшення концентрації гострофазового білка феритину відзначають у разі несприятливого перебігу захворювання й так званого цитокінового шторму, тобто зниження зазначеного показника в основній групі є доказом ефективності додаткової терапії препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт. Нині приділяється особлива увага застосуванню синдромно-патогенетичного підходу в лікуванні коронавірусної інфекції, оскільки етіотропні лікарські засоби, що діють безпосередньо на збудник COVID-19, поки що не розроблені. У цих умовах надзвичайно важливим є використання комплексного підходу в лікуванні пацієнтів із тяжкими формами захворювання, за якого будуть враховані індивідуальні особливості та забезпечена максимально ефективна підтримка організму. Слід також робити все можливе для запобігання інвалідизації та зниженню якості життя пацієнтів після перенесеної хвороби через можливі ускладнення (ураження респіраторної системи внаслідок фіброзу, тяжкі наслідки для серцево-судинної системи через тромботворення тощо). Цьому сприятиме додаткове застосування препаратів Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт [57].

Висновки

Оптимальні методи профілактики та лікування COVID-19 пов'язані з можливостями системи охорони здоров'я,

регіональним рівнем антибіотикорезистентності, актуальною епідемічною ситуацією, соціально-економічними й іншими факторами. Ще влітку 2020 року в Китаї вдалося досягнути радикального, а згідно з даними офіційної статистики майже повного зниження захворюваності на COVID-19. Клінічні протоколи з лікування COVID-19 Національної комісії охорони здоров'я Китаю не оновлювалися вже майже півроку й можуть істотно відставати від результатів нещодавно проведених клінічних досліджень. Окрім того, в умовах української низької захворюваності в Китаї значно ускладнюється можливість проведення масштабних рандомізованих контрольованих досліджень з якісним відбором пацієнтів із відповідними демографічними та клінічними показниками.

Національні рекомендації з ведення COVID-19 у різних регіонах світу можуть мати суттєві відмінності. Уряди кожної країни в співпраці з провідними експертами та з урахуванням світового досвіду обирають і постійно корегують оптимальні для місцевого населення шляхи подолання епідемії. Ба більше, навіть у рамках однієї країни висновки та рекомендації з лікування COVID-19 різних професійних асоціацій та експертних груп можуть відрізнятися. Різні експертні організації здійснюють незалежну оцінку клінічного досвіду з лікування коронавірусної інфекції та доходять різних висновків. Таке явище є цілком нормальним і бажаним для мінімізації систематичної помилки в умовах надшвидкого оновлення доказової бази.

Під час інтерпретації клінічного досвіду й офіційних рекомендацій, прийнятих у певній країні, варто враховувати вищевказані регіональні особливості. У деяких країнах також може існувати проблема недостатньої прозорості надання статистичних даних щодо захворюваності та смертності пацієнтів із COVID-19, що суттєво ускладнює можливість застосування отриманого клінічного досвіду та затверджених у цих країнах рекомендацій.

В оновленому українському клінічному протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 20 листопада 2020 року зазначено, що організаційні заходи, більшість клінічних аспектів, зокрема визначення випадку, госпіталізації за клінічними критеріями, групи ризику розвитку ускладнень захворювання, надання неспецифічного лікування тощо, врегульовані стандартами медичної та фармацевтичної допомоги, затвердженими Міністерством охорони здоров'я (www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19) і впроваджуються в закладах охорони здоров'я шляхом розроблення клінічних маршрутів пацієнтів. Протокол оновлюється відповідно до накопичення нових даних. Дотепер тривають клінічні дослідження медичних технологій для лікування COVID-19, і на момент актуалізації протоколу в листопаді 2020 року у світі проводилося понад 2400 відповідних клінічних випробувань.

Література/References

1. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Wu Z., McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Mawaddah A., Gendeh H., Lum S., Marina M. Upper respiratory tract sampling in COVID-19. *Malays J. Pathol.* 2020 Apr; 42 (1): 23-35.
4. Peeri N., Shrestha N., Rahman M., Zaki R., Tan Z., Bibi S., Baghbanzadeh M., Aghamohammadi N., Zhang W., Haque U. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int. J. Epidemiol.* 2020.
5. Yu F., Du L., Ojcius D., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020; 22: 74-79.
6. Patel A., Verma A. COVID-19 and angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA*. 2020 Mar. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
7. Fujun Peng et al. Management and treatment of COVID-19: the Chinese experience. *Can. J. Cardiol.* 2020 Jun; 36 (6): 915-930.
8. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708-1720.
9. World Health Organisation, 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed: March 13, 2020.
10. World Health Organisation, 2020. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml2020>. Accessed: February 5, 2020.
11. He H., Sun B., Liang L. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*. 2019; 23: 300.
12. Carrillo A., Gonzalez-Diaz G., Ferrer M. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 458-466.
13. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708-1720.
14. Del Sorbo L., Goligher E., McAuley D. Mechanical ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Summary of the experimental evidence for the clinical practice guideline. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14: S261-S270.
15. Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Youth Committee of Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine. [Chinese experts' consensus on diagnosis and treatment of severe and critical coronavirus disease 2019 (Revised Edition)]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020; 32: 269-74 [in Chinese].
16. Force A.D.T., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526-2533.
17. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
18. Arabi Y., Fowler R., Hayden F. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 315-328.
19. Xu X.-W., Wu X.-X., Jiang X.-G. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020; 368: m606.
20. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507-513.
21. Cao B., Wang Y., Wen D. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1787-1799.
22. Wang M., Cao R., Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30: 269-271.
23. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci. Trends*. 2020; 14: 69-71.
24. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.* 2020; 14: 58-60.
25. China National Health Commission Press conference of the Joint Prevention and Control Mechanism of the State Council. March 17, 2020.
26. Liu J., Cao R., Xu M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020; 6: 16.
27. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. 2020; 14: 72-73.
28. Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43: 185-188.
29. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395: 473-475.
30. Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020; 395: 683-684.
31. Zhao J., Hu Y., Du R. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43: 183-184 [in Chinese].
32. Ni Qin D.C., Li Y., Zhao H.H. Retrospective study of side effects of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Chin. J. Clin. Infect. Dis.* 2020; 43.
33. Wang Y., Jiang W., He Q. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China [preprint]. *medRxiv*. 2020. 03.06.20032342.
34. Zhou W., Liu Y., Tian D. et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5: 18.
35. China National Health Commission, 2020. The clinical guideline of convalescent plasma treatment (trial version 2). Available at: <http://www.chinadaily.com.cn/a/202002/16/WS5e48cbf6a310128217277d72.html>. Accessed: February 16, 2020.
36. Zhang Y., Wang X. 32 recovered patients donate plasma to others with coronavirus infection. *China Daily*. 2020 Feb 16. Available at: <https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/16/WS5e48cbf6a310128217277d72.html>. Accessed: February 16, 2020.
37. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507-513.
38. Bhimraj A., Morgan R., Shumaker A. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020.
39. Horby P., Mafham M., Linsell L., et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020.
40. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G., et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020.
41. Geleris J., Sun Y., Platt J., et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020.
42. Magagnoli J., Narendran S., Pereira F., et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med.* 2020.
43. Mahevas M., Tran V.-T., Roumier M., et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*. 2020.
44. Rosenberg E., Dufort E., Udo T., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*. 2020.
45. Ip A., Berry D., Hansen E., et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – an observational study. *medRxiv*. 2020.
46. Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020.
47. Pan H., Peto R., Karim Q., et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint: 15 October 2020].
48. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Mafham M., et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020; 396 (10259): 1345-52.
49. Freedberg D., Conigliaro J., Wang T., et al. Famotidine use is associated with improved outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2020.
50. Wang Y., Zhang D., Du G., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395 (10236): 1569-78.
51. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

52. Horby P., Lim W., Emberson J., et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv*. 2020: 2020.06.22.20137273.
53. EVMS Critical Care COVID-19 management protocol. EVMS medical group. Developed and updated by Paul Marik, MD Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA. November 30th, 2020.
54. Hashimoto et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS. *Japan Journal of Intensive Care*. 2017; 5: 50. DOI: 10.1186/s40560-017-0222-3.
55. Tamakuma S., Ogawa M., Aikawa N., Kubota T., Hirasawa H., Ishizaka A., et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17 (5): 271-9.
56. Yamakawa K., Aihara M., Ogura H., Yuhara H., Hamasaki T., Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (4): 508-19.
57. Коваленко С.В. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*, 2020; 13-14 (481-482).

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри фізіотерпії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

Zaikov Sergii Viktorovich

Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Зайков Сергій Вікторович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +38 (044) 275 57 11.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-4-5-12