

Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19

Отделенов В. А., Мирзаев К. Б., Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Дексаметазон может быть рассмотрен для применения у пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 с целью снижения смертности.

Ключевые слова: коронавирус; дексаметазон; COVID-19

Для цитирования:

Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.96-98. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-96-98

Dexamethasone use in patients with COVID-19

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Dexamethasone may be used for mortality reduction in patients with severe COVID-19

Keywords: coronavirus; dexamethasone; COVID-19

For citations:

Otdelenov VA, Mirzaev KB, Sychev DA. Dexamethasone use in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;4:96-98. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-96-98

Введение

Дексаметазон (код АТХ: H02AB02) — синтетический гормон коры надпочечников, глюкокортикостероид (ГКС), метилированное производное фторпреднизолона. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, антиоксидантное и иммунодепрессивное действие. Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами ГКС с образованием комплекса, проникающего в ядро клетки и стимулирующего синтез матричной рибонуклеиновой кислоты, последняя индуцирует образование белков, в том числе липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А₂, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и подавляет синтез эндоперекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др. [1]. ГКС блокируют синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса [2].

В ряде исследований было показано негативное влияние ГКС на течение инфекций, вызванных схожими по структуре коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV), при которых, однако, не наблюдается гипертрофического ответа, часто наблюдаемого

при тяжёлом течении COVID-19. Систематический обзор обсервационных исследований кортикостероидов, назначаемых пациентам с SARS, показал отсутствие влияния на выживание пациентов и повышение риска возможного вреда (развитие аваскулярных некрозов, психозов, сахарного диабета и замедления вирусного клиренса) [3]. Применение кортикостероидов у пациентов с MERS также не влияло на летальность, но приводило к замедлению вирусного клиренса MERS-CoV [4].

Согласно предварительному отчёту крупного рандомизированного открытого исследования (RECOVERY), проведённого в Великобритании, пероральное или внутривенное применение дексаметазона (6 мг ежедневно в течение 10 дней) снизило 28-дневную смертность среди госпитализированных пациентов, которым требовалась вентиляционная поддержка (ОР=0,65; 95 % ДИ 0,48—0,88) или оксигенация (ОР=0,80; 95 % ДИ 0,67—0,96) по сравнению с обычным лечением. Польза не была замечена среди пациентов, которые не нуждались в респираторной поддержке (ОР=1,22; 95 % ДИ 0,86—1,75) [5, 6]. Отчёт с предварительными результатами впервые был опубликован 16.06.2020 г. на сайте исследования [5]. Следует отметить более высокий базовый уровень смертности в данном исследовании по сравнению с другими завершёнными исследованиями, что снижает обобщаемость полученных результатов. Тем не менее, в ряд национальных клинических руководств и руководств экспертных сообществ по лечению

COVID-19 включена возможность применения дексаметазона при тяжёлых формах течения COVID-19, требующих кислородотерапии [7]. Снижение смертности у пациентов с COVID-19 при применении ГКС было продемонстрировано и в ряде ретроспективных когортных исследований [8, 9].

Дексаметазон в национальных и международных клинических руководствах, руководствах экспертных сообществ

В седьмой версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 03.06.2020 г. дексаметазон упоминается при описании патогенетической терапии цитокинового шторма. Для быстрого купирования активности цитокинового шторма предлагается применение блокатора ИЛ-6 тоцилизумаба в сочетании с ГКС (метилпреднизолон 0,5—1,0 мг/кг/с в/в каждые 12 ч или дексаметазон 20 мг/сутки в/в за 1 или 2 введения в течение 2—3 сут с постепенным снижением дозы на 20—25 % на введение каждые 1—2 сут. Применение ГКС должно быть в сочетании с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами [2].

Национальный институт здоровья США рекомендует применение дексаметазона в дозе 6 мг/день до 10 дней у пациентов с COVID-19 на механической вентиляции лёгких (сильная рекомендация, высокий уровень научной обоснованности — AI) и у пациентов, требующих дополнительной кислородотерапии, но не нуждающихся в механической вентиляции лёгких (умеренная рекомендация, высокий уровень научной обоснованности — BI). Не рекомендуется применение дексаметазона у пациентов с COVID-19, не нуждающихся в дополнительной кислородотерапии (сильная рекомендация, высокий уровень научной обоснованности — AI) [7].

Согласно протоколам лечения пациентов с COVID-19 Brigham and Women's Hospital, следует рассмотреть применение ГКС в низкой дозе у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии или требующих дополнительной кислородотерапии. Предлагаются следующие режимы дозирования ГКС: дексаметазон в/в или перорально по 6 мг/день; гидрокортизон 50 мг в/в каждые 8 ч; метилпреднизолон 15 мг в/в 2 раза в день; преднизон 40 мг перорально (для каждого ГКС длительность применения составляет 10 дней) [10].

В руководстве по лечению COVID-19 Massachusetts General Hospital дексаметазон рекомендован только для применения у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (пациенты, нуждающиеся в дополнительной кислородотерапии). А для пациентов со средней степенью тяжести или лёгким течением COVID-19 следует избегать применения любых

ГКС, за исключением применения по имеющимся показаниям [11].

Некоторые экспертные сообщества отметили предварительный отчёт исследования RECOVERY, однако до опубликования результатов и проведения экспертной оценки исследования не внесли рекомендации относительно применения дексаметазона [12, 13].

Клинические исследования дексаметазона при COVID-19

По данным ClinicalTrials.gov, в настоящее время зарегистрировано 14 исследований дексаметазона у пациентов с COVID-19: в 9 исследованиях проводится активный набор, в 3 исследования набор ещё не проводится, 1 исследование активно, но набор в него не проводится, 1 исследование завершено.

В завершённом исследовании (NCT04445506) оценивалась эффективность короткого курса дексаметазона в отношении длительности госпитализации, частоты переводов в отделения интенсивной терапии и смертности у пациентов с COVID-19. В исследование включено 50 пациентов. Исследовались схемы применения дексаметазона 4 мг 3, 2 и один раз в день в течение 2 дней. Результаты исследования не опубликованы.

В большинстве запланированных исследований дексаметазон исследуется у пациентов с острым респираторным синдромом у пациентов с COVID-19 в следующих режимах дозирования:

- 20 мг в/в 1 раз в день в течение 5 дней, затем по 10 мг в/в 1 раз в день в течение 5 дней (NCT04327401, NCT04360876, NCT04347980, NCT04325061);
- 16 мг в/в 1 раз в день с 1-го по 5-й день, 8 мг в/в 1 раз в день с 6-го по 10-й день (NCT04395105).

Заключение

1. Пациентам с тяжёлым течением COVID-19, нуждающимся в механической вентиляции лёгких или дополнительной кислородотерапии, следует рассмотреть возможность дополнительного применения дексаметазона в следующем режиме: 6 мг в/в или перорально 1 раз в день в течение 10 дней.
2. Пациентам с средней тяжестью или лёгким течением COVID-19 нецелесообразно применять дексаметазон, за исключением случаев применения по другим показаниям.
3. При принятии решения о назначении дексаметазона следует принимать во внимание имеющуюся несогласованность мнений экспертных сообществ, основанную на отсутствии публикации промежуточных результатов исследования RECOVERY в рецензируемом журнале, отсутствие экспертизы результатов исследования на 27.06.2020.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Отдельнов В.А. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Дексаметазон. Инструкция по медицинскому применению. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Dexamethasone. Instructions for medical use. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RBfe6> Ссылка активна на 26.06.2020
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/Nodnb> Ссылка активна на 04.06.2020
3. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343. DOI: 10.1371/journal.pmed.003034
4. Arabi YM et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC3
5. Oxford University News Release: Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020.
6. Horby P et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2020. P. 2020.06.22.20137273. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
7. Judith A et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (NIH). *NIH.* 2020. Vol. 2019. P. 124.
8. Fernandez-Cruz A et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study. *medRxiv.* American Society for Microbiology Journals, 2020. P. 2020.05.22.20110544.
9. Wu C et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med. American Medical Association,* 2020.
10. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Protocols [Internet]. [cited 2020 June 27]; Available from: <https://covidprotocols.org/>
11. Massachusetts General Hospital (MGH) COVID-19 Treatment Guidance [Internet]. [cited 2020 June 26]; Available from: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>
12. Statement from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce on media release of results of dexamethasone arm of the UK RECOVERY Trial. 2020.
13. UW Medicine COVID-19 Resource Site [Internet]. [cited 2020 June 28]; University of Washington. 2020. Available from: <https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx> (accessed: 28.06.2020).

Материал подготовлен: 02.07.2020 г.