

УДК 614.21.08+616.9:578.834.1

Ж.К. УТАРОВ, К.К. КУРАКБАЕВ

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

РОЛЬ ДОЗИРОВКИ ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19 И ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА (ОРДС): СИСТЕМНЫЙ ОБЗОР

Резюме: Новый тип коронавируса был обнаружен в декабре 2019 года в провинции Ухань Китайской Народной Республики и получил название SARS-CoV-2, а болезнь называлась COVID-19. Болезнь проявляется многими клиническими симптомами (лихорадка, кашель, одышка, повторяющийся озноб, мышечные боли, головная боль, боль в горле, потеря обоняния (аносмия) и / или вкуса (агевзия) и диарея), но в основном повреждает верхние и нижние дыхательные пути. Поскольку COVID-19 в основном вызывает вирусное поражение легких, многие пациенты попадают в больницу в тяжелом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Ухудшение состояния при вирусной пневмонии идет быстрыми темпами, и у многих пациентов уже в течение нескольких часов развивается дыхательная недостаточность, требующая немедленной респираторной поддержки. Учитывая, что новый тип коронавируса пришел в нашу жизнь на десятилетия, уже сейчас необходимо рассмотреть новые направления лечения. В настоящее время рассматриваются различные варианты лечения с целью полного уничтожения вируса или прекращения его дальнейшего развития, в том числе препарат дексаметазон, принадлежащий к группе глюкокортикоидов, который продемонстрировал основную эффективность. На сегодняшний день проведено несколько рандомизированных клинических испытаний (РКИ) с применением дексаметазона, но оптимальная доза и продолжительность применения препарата до сих пор не определены.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, дексаметазон, RECOVERY, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ИВЛ, интенсивная терапия.

Ж.К. Утаров, К.К. Куракбаев

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

COVID-19 ЖӘНЕ ЖЕДЕЛ РЕСПИРАТОРЛЫҚ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЫ (ЖРДС) КЕЗІНДЕГІ ДЕКСАМЕТАЗОН ДОЗАСЫНЫҢ РӨЛІ: ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ

Түйін: Қазіргі кездегі әлемді әуреге салып жатқан COVID-19 ауруын емдеуде әртүрлі дәрілік заттарды қолдану арқылы көптеген зерттеулер жүргізілуде. Соның ішінде негізгі эффективтілік көрсетіп, пациенттердің қарқынды терапия бөліміне ауыстырылмауына және өкпенің жасанды желдендіру аппаратына қосылмауына әсер етіп жатқан дексаметазон препараты туралы айтылған. Бірнеше рандомизирленген клиникалық зерттеулер жүргізілсе де, цитокиндік штормды басу немесе тоқтату үшін дексаметазон дозасы әлі күнге дейін нақтыланбады.

Түйінді сөздер: COVID-19, коронавирус, дексаметазон, RECOVERY, жедел респираторлық дистресс-синдромы (ЖРДС), ӨЖЖ, қарқынды терапия.

Zh.K. Utarov, K.K. Kurakbaev

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

THE ROLE OF DEXAMETHASONE DOSING IN THE TREATMENT OF COVID-19 AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS): A SYSTEMATIC REVIEW

Resume: Currently, a lot of research is being conducted using various medicines to treat COVID-19 disease, which puts the world at a standstill. In particular, we are talking about the drug dexamethasone, which has the main effect on ensuring that patients are not transferred to the intensive care unit and are not connected to artificial lung ventilation. Although several randomized clinical trials have been conducted, the dose of dexamethasone has not yet been refined to suppress or stop the cytokine storm.

Key words: COVID-19, coronavirus, dexamethasone, RECOVERY, acute respiratory distress syndrome (ARDS), artificial lung ventilation (ALV), intensive care.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (CoV) - это большое семейство вирусов, вызывающих болезни, начиная от простуды и заканчивая более тяжелыми заболеваниями. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) - это штамм, который ранее не обнаруживался у людей. SARS-CoV-2 распространился по всему обитаемому миру, и 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 как «пандемия» [1].

COVID-19 проявляется со следующими симптомами: лихорадка, кашель, одышка, повторяющийся озноб, мышечные боли, головная боль, боль в горле, потеря обоняния (аносмия) и / или вкуса (агевзия) и диарея (Рисунок 1). SARS-CoV-2 передается от человека к человеку воздушно-капельным путем [2], аэрозолями [3] и, возможно, фекально-оральным контактом [4].

Важнейшим первым шагом для инфицирования и патогенеза SARS-CoV-2 является проникновение в чувствительные клетки-хозяева, связывающиеся со специфическим рецептором, человеческим ACE2 (hACE2) [5]. Хотя большинство пациентов выздоравливают без осложнений, примерно у 19% наблюдается прогрессирующее ухудшение, приводящее к тяжелой пневмонии у 14% и критической пневмонии у 5% пациентов [6]. В патофизиологических особенностях тяжелой формы COVID-19 преобладает острый легочный процесс с обширной рентгенологической непрозрачностью, а при вскрытии - диффузное альвеолярное поражение, воспалительные инфильтраты и тромбоз микрососудов [7].

«Цитокиновый шторм» с гипервоспалением и иммуносупрессией, характеризующийся снижением памяти CD4 + Т-хелперов и повышенной цитотоксической активностью CD8, может произойти через 7-8 дней после появления симптомов и относится к чрезмерному и неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов, которые могут инициировать вирусный сепсис и вызванное воспалением повреждение легких, приводящее к другим осложнениям, включая пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), дыхательной недостаточности, шока, органной недостаточности и возможной смерти [8,9]

Поскольку кортикостероиды (дексаметазон) вызывают подавление иммунитета, нарушая врожденный иммунитет, их использование в значительной степени не поощряется из-за опасения ухудшения распространения вируса. Однако у пациентов, получающих длительную поддерживающую дозу стероидов, не наблюдается повышенного риска развития тяжелой или критической пневмонии при наличии COVID-19 [10].

ЦЕЛЬ

Целью настоящего систематического обзора была оценка оптимальной дозы дексаметазона на основе результатов этих различных терапевтических подходов к пациентам с COVID-19 с точки зрения частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОИТ), смертности, улучшения респираторной функции и выписки из больниц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кортикостероиды в первую очередь рассматривались при COVID-19 как средство предотвращения «цитокинового шторма» и его последствий, таких как ОРДС, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гипотония, шок и смерть. Поскольку это обычно происходит в первые 5-7 дней, в идеале стероидную терапию следует попробовать именно в этот период, особенно в начале одышки или даже раньше, чтобы предотвратить прогрессирование «цитокинового шторма» [11]. Глюкокортикоиды (дексаметазон) могут модулировать опосредованное повреждение легких и тем самым снижать прогрессирование дыхательной недостаточности и смерти. В этом системном обзоре мы рассматриваем три рандомизированных клинических испытаний (РКИ), которые активно использовали дексаметазон с установленным ОРДС при COVID-19 от умеренной до тяжелой степени тяжести, эффект препарата на этих пациентах, а так же одно РКИ, в котором коронавирус определяется на ротоглотке и фекалиях у выздоровевших пациентов получивших дексаметазон.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование RECOVERY было разработано для оценки эффектов потенциального лечения пациентов, госпитализированных с Covid-19 в 176 национальных службах здравоохранения Великобритании. 6425 прошли рандомизацию с 19 марта по 8 июня 2020 года для получения либо дексаметазона (в дозе 6 мг один раз в день со сроком до 10 дней или до выписки из больницы, если раньше) (2104 пациента), либо только обычного лечения (4321 пациент). Средний (\pm SD) возраст пациентов в этом сравнении составил $66,1 \pm 15,7$ года, и 36% пациентов составляли женщины. Смертность через 28 дней была значительно ниже в группе дексаметазона, чем в группе обычного лечения, со смертельным исходом, зарегистрированным у 482 из 2104 пациентов (22,9%) и у 1110 из 4321 пациента (25,7%), соответственно (соотношение частот 0,83; 95%).

В группе дексаметазона частота летальных исходов была ниже, чем в группе обычного ухода, среди пациентов, получавших инвазивную ИВЛ (29,3% против 41,4%; соотношение частот, 0,64; 95% ДИ, 0,51–0,81) и у пациентов, получавших кислород без инвазивной искусственной вентиляции легких (23,3% против 26,2%; коэффициент частоты 0,82; 95% ДИ от 0,72 до 0,94). Пациенты в группе дексаметазона имели более короткую продолжительность госпитализации, чем пациенты в группе обычного лечения (медиана, 12 дней по сравнению с 13 днями), и большую вероятность выписки живыми в течение 28 дней. Риск перехода к инвазивной ИВЛ был ниже в группе дексаметазона, чем в группе обычного лечения (отношение рисков 0,77; 95% ДИ от 0,62 до 0,95). Дексаметазон на срок до 10 дней привело к более низкой 28-дневной смертности, чем обычная помощь, у пациентов, получавших инвазивную механическую вентиляцию легких при рандомизации.

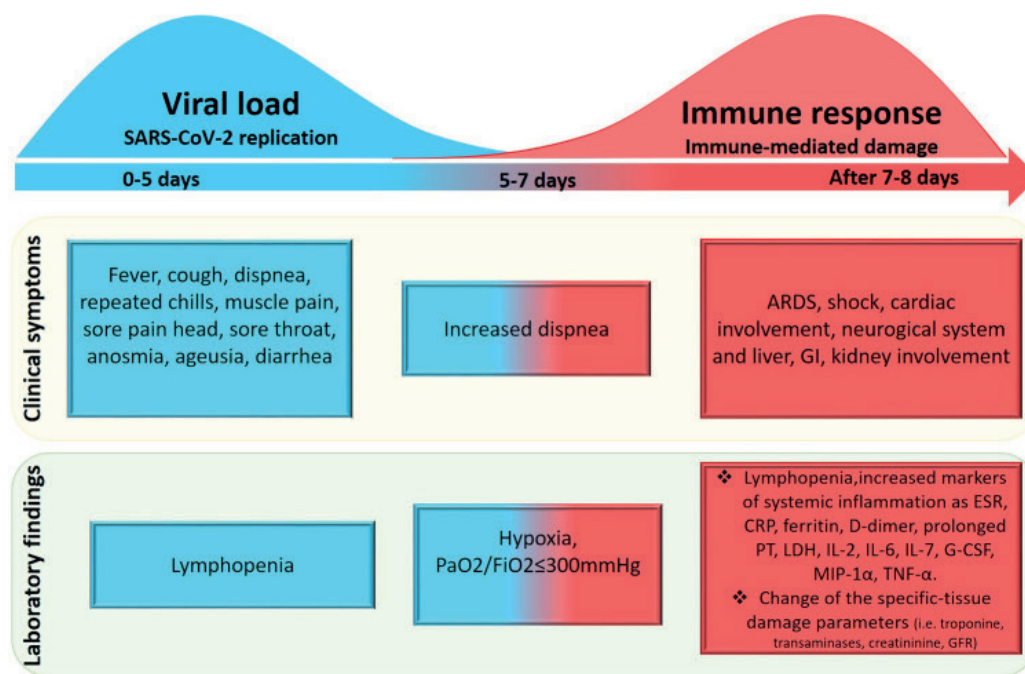


Рисунок 1 - Симптомы COVID-19

В недавнем исследовании с участием пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, которым выполнялась искусственная вентиляция легких, смертность через 60 дней была на 15 % ниже среди тех, кто получал дексаметазон, чем среди тех, кто получал обычную помощь, что согласуется с нашими результатами [12, 13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Ещё одно многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование в сети из 17 отделений интенсивной терапии (ОИТ) в учебных больницах по всей Испании у пациентов с установленным ОРДС от умеренной до тяжелой. Пациенты в группе дексаметазона получали внутривенную дозу 20 мг один раз в день с 1 по 5 день, которая была снижена до 10 мг один раз в день с 6 по 10 день. В период с 28 марта 2013 г. по 31 декабря 2018 г. были включены 277 пациентов и случайным образом отнесли 139 пациентов к группе дексаметазона и 138 к группе контроля. Испытание было остановлено комиссией по мониторингу безопасности данных из-за низкого уровня охвата после того, как было набрано более 88% (277/314) запланированного размера выборки. Среднее количество дней без ИВЛ было выше в группе дексаметазона, чем в контрольной группе (разница между группами 4,8 дня [95% ДИ 2,57–7,03]; $p < 0,0001$). Через 60 дней умерли 29 (21%) пациентов в группе дексаметазона и 50 (36%) пациентов в контрольной группе (разница между группами -15,3% [-25,9 до -4,9]; $p = 0 \cdot 0047$). Доля нежелательных явлений существенно не различалась между группой дексаметазона и контрольной группой [14].

С 20 января 2020 года по 10 февраля 2020 года 292 пациента с COVID-19 были госпитализированы в Шанхайский клинический центр общественного здравоохранения. В исследование были включены шестьдесят шесть выздоравливающих пациентов. Всего было проанализировано 28 (42,4%) женщин и 38 мужчин (57,6%) со средним возрастом 44,0 (34,0–62,0) года. Продолжительность обнаружения вирусной РНК из мазков из ротоглотки и фекалий в группе лечения глюкокортикоидами была больше, чем в группе лечения без глюкокортикоидов (15 дней против 8,0 дней, соответственно; $t = 2,550$, $P = 0,013$) и продолжительность обнаружения вирусной РНК в образцах фекалий в группе лечения глюкокортикоидами было дольше, чем в группе лечения без глюкокортикоидов (20 дней против 11 дней соответственно; $t = 4,631$, $P < 0,001$). Статистически значимой разницы в воспалительных показателях между пациентами с положительными результатами теста на вирусную РНК в кале и пациентами с отрицательными результатами не было ($P > 0,05$) [15].

Многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование, проведенное в 41 отделении интенсивной терапии (ОИТ) в Бразилии. Пациенты с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой, согласно Берлинскому определению, были включены в исследование с 17 апреля по 23 июня 2020 г [16]. Всего в исследование было включено 299 пациентов (средний [SD] возраст 61 год; 37% женщин), и все они прошли последующее наблюдение, где они получали по 20 мг дексаметазона внутривенно ежедневно в течение 5 дней, 10 мг дексаметазона ежедневно в течение 5 дней или до выписки из интенсивной терапии+стандартная помощь ($n = 151$) или только стан-

дартная помощь (n = 148). Пациенты, рандомизированные в группу дексаметазона, имели в среднем 6,6 дней без ИВЛ (95% ДИ, 5,0-8,2) в течение первых 28 дней по сравнению с 4,0 дня без ИВЛ (95% ДИ, 2,9-5,4) в группе стандартного лечения (разница 2,26; 95% ДИ 0,2-4,38; P = 0,04). Через 7 дней пациенты в группе дексаметазона имели средний балл SOFA 6,1 (95% ДИ, 5,5-6,7) против 7,5 (95% ДИ, 6,9-8,1) в группе стандартного лечения (разница, -1,16; 95% ДИ). Не было значительных различий в заранее определенных вторичных исходах смертности от всех причин через 28 дней, дней без интенсивной терапии в течение первых 28 дней, продолжительности ИВЛ через 28 дней или 6-балльной порядковой шкале через 15 дней. Тридцать три пациента (21,9%) в группе дексаметазона по сравнению с 43 (29,1%) в группе стандартной помощи перенесли вторичные инфекции, 47 (31,1%) против 42 (28,3%) нуждались в инсулине для контроля уровня глюкозы и 5 (3,3%) против 9 (6,1%) испытали другие серьезные побочные эффекты. Не было значимой разницы в смертности от всех причин через 28 дней (56,3% в группе дексаметазона по сравнению с 61,5% в группе стандартной помощи).

ВЫВОД

Как мы видим из клинических испытаний, которые использовали дозу дексаметазона между 10-20 мг в течение 10 дней, показывает, как раннее введение дексаметазона может сократить продолжительность ИВЛ, снижает риск перехода к ИВЛ и общую смертность у пациентов с установленным ОРДС от умеренной до тяжелой степени, а также пациенты в группе дексаметазона имели более короткую продолжительность госпитализации, чем пациенты в группе обычного лечения. Использование глюкокортикоидов (дексаметазон) может замедлить выведение вирусных нуклеиновых кислот у пациентов, и его следует избегать во время репликации вируса, по этому пациентам с легкой степенью тяжести не рекомендуется лечение глюкокортикоидами, которое может замедлить выведение вируса, но значимой разницы в воспалительных показателях между пациентами с положительными и отрицательными результатами анализа фекальной вирусной РНК не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO. Coronavirus 2019. https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/novel-coronavirus-2019-ncov_old.
- 2 van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. "Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1" *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–1567. doi: 10.1056/nejmc2004973.
- 3 Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. "Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19" *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(26):14857–14863. doi: 10.1073/pnas.2009637117.
- 4 Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. «Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding» *Nat Med.* 2020;26(4):502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
- 5 Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. «SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues» *Cell.* 2020;181(5):1016–1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
- 6 Wu Z., McGoogan J.M. «Characteristics of and important lessons from the corona virus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention» *J Am Med Assoc.* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 7 Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. «Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study» *Lancet Infect Dis* 2020. June 8 (Epub ahead of print).
- 8 Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. «Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome» *Lancet Respir Med.* 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- 9 Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. «COVID-19 infection: the perspectives on immune responses» *Cell Death Differ.* 2020 doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
- 10 Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro M., Falorni A., Giordano R. «COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency» *J Endocrinol Invest.* April 2020 doi: 10.1007/s40618-020-01266-w.
- 11 Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P et al. «Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19» *medRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.05.04.20074609(not certified by peer review).
- 12 Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. «Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial» *Lancet Respir Med* 2020;8:267-276.
- 13 The RECOVERY Collaborative Group. «Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report» *N Engl J Med.* 2020 Jul 17 : NEJMoa2021436. Published online 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- 14 Jesús Villar, Carlos Ferrando, Domingo Martínez, Alfonso Ambrós, Tomás Muñoz, Juan A Soler, Gerardo Aguilar, Francisco Alba, Elena González-Higueras, Luis A Conesa, Carmen Martín-Rodríguez, Francisco J Díaz-Domínguez, Pablo Sema-Grande, Rosana Rivas, José Ferreres, Javier Belda, Lucía Capilla, Alec Tallet, José M Añón, Rosa L Fernández, Jesús M González-Martín. «Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial» *Lancet Respir Med,* 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7
- 15 Yun Ling, Shui-Bao Xu, Yi-Xiao Lin, Di Tian,Zhao-Qin Zhu, Fa-Hui Dai, Fan Wu, Zhi-Gang Song, Wei Huang, Jun Chen, Bi-Jie Hu, Sheng Wang, En-Qiang Mao, Lei Zhu, Wen-Hong Zhang and Hong-Zhou Lu. «Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients» *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5; 133(9): 1039–1043. Published online 2020 May 5. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774
- 16 The CoDEX Randomized Clinical Trial
Bruno M. Tomazini, MD, Israel S. Maia, MD, MSc,Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD, Otavio Berwanger, MD, PhD, Regis G. Rosa, MD, PhD, Viviane C. Veiga, MD, PhD, Alvaro Avezum, MD, PhD, Renato D. Lopes, MD, PhD, Flavia R. Bueno, MSc, Maria Vitoria A. O. Silva, Franca P. Baldassare,Eduardo L. V. Costa, MD, PhD, Ricardo A. B. Moura, MD, Michele O. Honorato, MD, Andre N. Costa, MD, PhD, Lucas P. Damiani, MSc, Thiago Lisboa, MD, PhD, Leticia Kawano-Dourado, MD, PhD, Fernando G. Zampieri, MD, PhD, Guilherme B. Olivato, MD, Cassia Righy, MD, PhD, Cristina P. Amendola, MD, Roberta M. L. Roepke, MD, Daniela H. M. Freitas, MD, Daniel N. Forte, MD, PhD, Flávio G. R. Freitas, MD, PhD, Caio C. F. Fernandes, MD, Livia M. G. Melro, MD, Gedeealvares F. S. Junior, MD, Douglas Costa Morais, Stevin Zung, MD, PhD, Flávia R. Machado, MD, PhD and Luciano C. P. Azevedo, MD, PhD.
«Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19» *JAMA.* 2020 Oct 6; 324(13): 1–11. Published online 2020 Sep 2. doi: 10.1001/jama.2020.17021

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Утаров Жолдас Куантканович, магистр 2 курса специальности «Менеджмент в здравоохранении», Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, тел: 87072011900, zholdas_utarov@mail.ru

Куракбаев Куралбай Куракбаевич, доктор медицинских наук, профессор, Казахский национальный медицинский университет имени С.Ж. Асфендиярова, тел: 87012126956, kurakbayev@mail.ru

