

Место метилпреднизолона в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19: целесообразность применения, оптимальные схемы дозирования, сочетание с введением тоцилизумаба

Мирзаев К. Б.¹, Киселёв Ю. Ю.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

Аннотация. Не обнаружено убедительных данных касательно клинической эффективности метилпреднизолона у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при COVID-19, в том числе в сочетании с тоцилизумабом. У таких пациентов допустимо назначение системных глюкокортикостероидов по жизненным показаниям при отсутствии блокаторов рецепторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб).

Ключевые слова: коронавирус; метилпреднизолон; COVID-19

Для цитирования:

Мирзаев К.Б., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Место метилпреднизолона в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19: целесообразность применения, оптимальные схемы дозирования, сочетание с введением тоцилизумаба // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.23-27. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-23-27

Methylprednisolone in acute respiratory distress-syndrome in COVID-19: rationales for use, optimal dosage regimens, combined use with tocilizumab

Mirzaev KB¹, Kiselev YuYu², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

Abstract. No robust evidence proving clinical effectiveness of methylprednisolone in acute respiratory distress-syndrome in COVID-19, including combined use with tocilizumab, has been identified. Systemic glucocorticosteroids use may be considered acceptable in such patients in life-threatening situations, when interleukin-6 blockers (tocilizumab, sarilumab) are unavailable.

Keywords: coronavirus; methylprednisolone; COVID-19

For citations:

Mirzaev KB, Kiselev YuYu, Sychev DA. Methylprednisolone in acute respiratory distress-syndrome in COVID-19: rationales for use, optimal dosage regimens, combined use with tocilizumab. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:23-27. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-23-27

Введение

Метилпреднизолон (АТХ код: Н.02.А.В.04) — синтетический глюкокортикостероид (ГКС), противовоспалительный эффект которого связан с угнетением высвобождения эозинофилами и тучными клетками медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран. Препарат действует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты (липокортин угнетает фосфолипазу А2, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, лейкотри-

нов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др.), синтез «провоспалительных цитокинов» (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа и др.); повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов. Иммунодепрессивный эффект обусловлен вызываемой инволюцией лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), подавлением миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, 2; гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов и снижением образования антител. Доступен в Российской Федерации в нескольких лекарственных формах, в том числе в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения [1].

С учётом влияния метилпреднизолона на синтез провоспалительных цитокинов и иммунный ответ, обсуждается возможная эффективность препарата при «цитокиновом шторме», наблюдающемся при тяжёлом течении COVID-19.

Цитокиновый шторм — каскадное неконтролируемое увеличение уровня цитокинов в крови, которое может привести к избыточному иммунному ответу с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и повреждением других органов и тканей [2, 3]. Экспериментальные данные на животных моделях подтверждают целесообразность изучения в клинических исследованиях на людях возможной эффективности системных ГКС при ОРДС с целью предотвращения острого повреждения лёгких и улучшения выживаемости [4].

Возможность применения у пациентов ОРДС при COVID-19

Результаты применения системных ГКС при ранее наблюдавшихся вспышках коронавирусных инфекций, а также при вирусе гриппа — противоречивы. У пациентов с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) и тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS) применение системных ГКС ассоциировалось с задержкой клиренса вируса [5, 6]. Кроме того, при тяжёлой пневмонии, вызванной вирусом гриппа, терапия кортикостероидами может повышать риск развития вторичной бактериальной инфекции и риск смертности [7]. В тоже время, предполагается, что выраженное противовоспалительное действие ГКС может играть потенциально важную терапевтическую роль в подавлении цитокин-зависимого поражения лёгких при ОРДС [8]. Так, в протоколах лечения COVID-19 ряда стран рекомендуется использовать низкие дозы системных ГКС коротким курсом (5—7 дней) у пациентов с прогрессирующим ухудшением оксигенации или повышением уровня маркеров воспаления [9, 10] — для ускорения разрешения симптомов и снижения смертности пациентов с ОРДС.

Кортикостероиды применялись для предотвращения развития ОРДС у пациентов с пневмонией COVID-19 в четырёх ретроспективных когортных исследованиях в Китае [11—14]. Результаты исследований противоречивы и в части из них показано, что применение метилпреднизолона может быть связано с разрешением симптомов и снижением смертности пациентов с COVID-19 и ОРДС. Результаты указанных исследований следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание ограничения дизайна неконтролируемых исследований, размер выборки, отсутствие подробной информации о дозе и времени приёма метилпреднизолона, установленные сроки заболевания и большую вариабельность в лечении [11—14].

В связи с противоречивыми результатами и ограничениями указанных исследований, Американское общество инфекционных болезней сочло невозможным разумное объединение результатов перечисленных клинических исследований и оценку возможного эффекта ГКС при ОРДС у пациентов с COVID-19.

Таким образом, данные об использовании ГКС у пациентов с COVID-19 ограничены. Рекомендации по применению ГКС у пациентов с ранними признаками «цитокинового шторма» должны рассматриваться на врачебной комиссии отдельно в каждом конкретном случае с учётом возможных известных неблагоприятных побочных эффектов ГКС [15].

Анализ клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

1. На 11 мая 2020 года, на ресурсе <https://clinicaltrials.gov> зарегистрировано 19 исследований по изучению метилпреднизолона у больных с COVID-19, в том числе у пациентов с ОРДС при COVID-19. Результаты 3 исследований по изучению эффективности и безопасности метилпреднизолона у больных с COVID-19, в которых завершён набор пациентов, на момент формирования ответа не опубликованы. Режимы дозирования метилпреднизолона в РКИ, зарегистрированных на ресурсе <https://clinicaltrials.gov>, показаны в табл. 1.
2. Согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020), при ОРДС у больных с COVID-19 допустимо назначение ГКС (метилпреднизолон 0,5 мг/кг 2 раза в сутки, дексаметазон 12 мг 1 раз в сутки ИЛИ 4 мг × 3 раза в сутки в/в) по жизненным показаниям при отсутствии блокаторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб).
3. Позиция других профессиональных сообществ и экспертных объединений:
 - Национальный институт здоровья США: не рекомендуется рутинное применение системных ГКС у пациентов на механической вентиляции без ОРДС. У пациентов на механической вентиляции с ОРДС недостаточно данных для позиции «за» или «против» применение системных ГКС. У взрослых пациентов с COVID-19 и рефрактерным шоком рекомендуется применение низких доз системных ГКС [16].
 - Центр по контролю и профилактике заболеваний США: следует избегать назначения ГКС у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, если они не были назначены по другим причинам, таким как лечение обострения хронической обструктивной болезни лёгких или септический шок [17].

Таблица 1

Режимы дозирования метилпреднизолона в рандомизированных контролируемых исследованиях

Доза и путь введения	Длительность	Исследование
120 мг в сутки в/в болюсно	3 дня	NCT04341038
1,5 мг/кг/сутки в/в, разделённые на 2 суточные дозы	7 дней	NCT04377503
+ 1 мг/кг/сутки в/в	7 дней	
+ 0,5 мг/кг/сутки в/в	7 дней	
120 мг в сутки в/в (30 минутная инфузия)	3 дня	NCT04345445
40 мг в/в каждые 12 ч	5 дней	NCT04244591
1 мг/кг/сутки в/в	7 дней	NCT04273321
250 мг/сутки в/в	3 дня	NCT04329650
+ 30 мг/сутки в/в	3 дня	
*При приёме лопинавира/ритонавира доза составила 125 мг/сут в/в первые 3 дня + 15 мг/сутки в/в 3 дня		
80 мг в/в болюсно	5 дней	NCT04355247
0,5-1,5 мг/кг/сутки в/в, разделённые на 2 суточные дозы	3-7 дней	NCT04374071
Менее 40 мг в/в в сутки	7 дней	NCT04263402
40—80 мг в/в в сут	7 дней	
Ежедневное измерение СРБ: • если СРБ > 50 ммоль/л: прекратить использование • если СРБ 51-100 ммоль/л: 0,5 мг • если СРБ 101-150 ммоль/л: 0,75 мг/кг • если СРБ 151-200 ммоль/л: 1 мг/кг • если СРБ < 200 ммоль/л: 1,5 мг/кг	5 дней	NCT03852537
0,5 мг/кг/сутки в/в разделённые на 2 суточные дозы	5 дней	NCT04343729
80 мг в/в болюсно, далее по 80 мг в 240 мл физиологического раствора в/в пока РаО ₂ /FiO ₂ не увеличится выше 350 и/или СРБ не снизится до 20 мг/л, далее перорально до нормализации значений СРБ	Не менее 7 дней	NCT04323592

- Американское общество по инфекционным болезням: применение системных ГКС у пациентов с ОРДС при COVID-19 рекомендовано исключительно в рамках клинических исследований [8].
- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): не рекомендуется рутинное применение системных ГКС для лечения вирусной пневмонии при COVID-19 вне клинических исследований [19].
- Итальянское общество по инфекционным и тропическим болезням: пациенту с тяжёлой пневмонией при COVID-19 в течение 24 ч после постановки диагноза ОРДС рекомендовано: дексаметазон 20 мг/день в течение 5 дней, затем 10 мг/день в течение 5 дней и/или тоцилизумаб в соответствующей дозе [20].
- Алгоритмы лечения пациентов с COVID-19 Michigan Critical Care Collaborative Network: у

пациентов с ОРДС следует рассмотреть назначение метилпреднизолона [21].

- Консенсус экспертов Китайского торакального общества по использованию ГКС при COVID-19 пневмонии: 1) кортикостероиды следует применять с осторожностью у тяжелобольных пациентов с 2019-nCoV пневмонией; 2) дозировка должна быть от низкой до умеренной ($\leq 0-5-1$ мг/кг в день метилпреднизолона или его эквивалента); 3) длительность должна быть короткой (≤ 7 дней) [22].
- Алгоритмы лечения пациентов с COVID-19 Yale New Haven Health System: при прогрессировании заболевания через 48 ч после назначения тоцилизумаба (8 мг/кг в/в \times 1 доза, макс. 800 мг) в виде ухудшения дыхательного/клинического статуса или нарастания маркеров воспаления следует рассмотреть назначение метилпреднизолона 40 мг каждые 8 ч в течение 72 ч. Повтор-

ная оценка через 3 дня для решения вопроса о продлении курса метилпреднизолона до 5—7 дней [23].

- Международный консенсус экспертов, опубликованный в журнале Канадской медицинской ассоциации: у пациентов с тяжёлой COVID-19 и ОРДС поддерживается использование метилпреднизолона 40 мг внутривенно в течение 10 дней [24].

Анализ других значимых публикаций

Результаты недавнего метаанализа 10 когортных исследований и 1 РКИ на 5249 пациентах показали, что применение ГКС у пациентов с атипичной пневмонией SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV инфекциями задерживало клиренс вируса и не приводило к убедительному улучшению выживаемости, сокращению продолжительности госпитализации или частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии и/или применения механической вентиляции [25].

Заключение

1. Не обнаружено убедительных данных касательно клинической эффективности метилпреднизолона у пациентов с ОРДС при COVID-19, а также данных в пользу сочетанного применения метил-

преднизолона и тоцилизумаба.

2. При ОРДС у больных с COVID-19 допустимо назначение ГКС по жизненным показаниям при отсутствии блокаторов IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Возможные условия применения: назначение метилпреднизолона (дозировки значительно варьируют — см. выше) в течение 3 дней (с возможностью продления курса до 5—7 дней) следует рассмотреть по решению врачебной комиссии при прогрессировании заболевания и отрицательной динамике в виде ухудшения дыхательного/клинического статуса или нарастания маркеров воспаления через 48 ч после назначения тоцилизумаба.
3. Применение метилпреднизолона у пациентов с ОРДС может быть ассоциировано с повышенным риском развития вторичной бактериальной инфекции и увеличением смертности, а также развитием других известных неблагоприятных побочных эффектов терапии ГКС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

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

Mirzaev Karim 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

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

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. Инструкция по медицинскому применению. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instruksiya po medicinskomu primeneniyu. (In Russ.)] Доступно по: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 14.05.2020).
2. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149:1294-301. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.004
3. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-528. DOI:10.1007/s00281-017-0639-8
4. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):829-840. DOI:10.1007/s00134-015-4095-4
5. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
6. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
7. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406.
8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020. [In Press]. Available at: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext)
9. China National Health Commission. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment. Seventh Edition. 2020. Available at: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>.
10. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-684.
11. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.17.20024166
12. Wu C, Chen X, Cai Y, 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*. 2020:e200994. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
13. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1>.
14. Sun F, Kou H, Wang S, et al. Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Preprints with the Lancet*. 2020. [Preprint]. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3551323
15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-475.
16. For Critically Ill Patients with COVID-19 (COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 11.05.2020.
17. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) CDC INFORMATION <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed 11.05.2020.
18. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at: <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>. Accessed 11.05.2020.
19. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease 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 11.05.2020.
20. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19. Edizione 2.0, 13 marzo 2020. Available at: <http://www.simit.org/medias/1569-covid19-vademecum-13-03-202.pdf>. Accessed 11.05.2020.
21. MM TREATMENT GUIDE FOR CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19. Available at: <https://med.umich.edu/surgery/mcccn/documents/MM-COVID-19-GUIDE-FINAL-3-29-2020.pdf>. Accessed 11.05.2020.
22. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-684. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
23. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. Available at: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847>. Accessed 11.05.2020.
24. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* 2020. DOI: 10.1503/cmaj.200648; early-released April 29, 2020
25. Li H, Chen C, Hu F, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Leukemia*. 2020;1-9. DOI:10.1038/s41375-020-0848-3

Материал подготовлен: 11.05.2020 г.