

ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19:

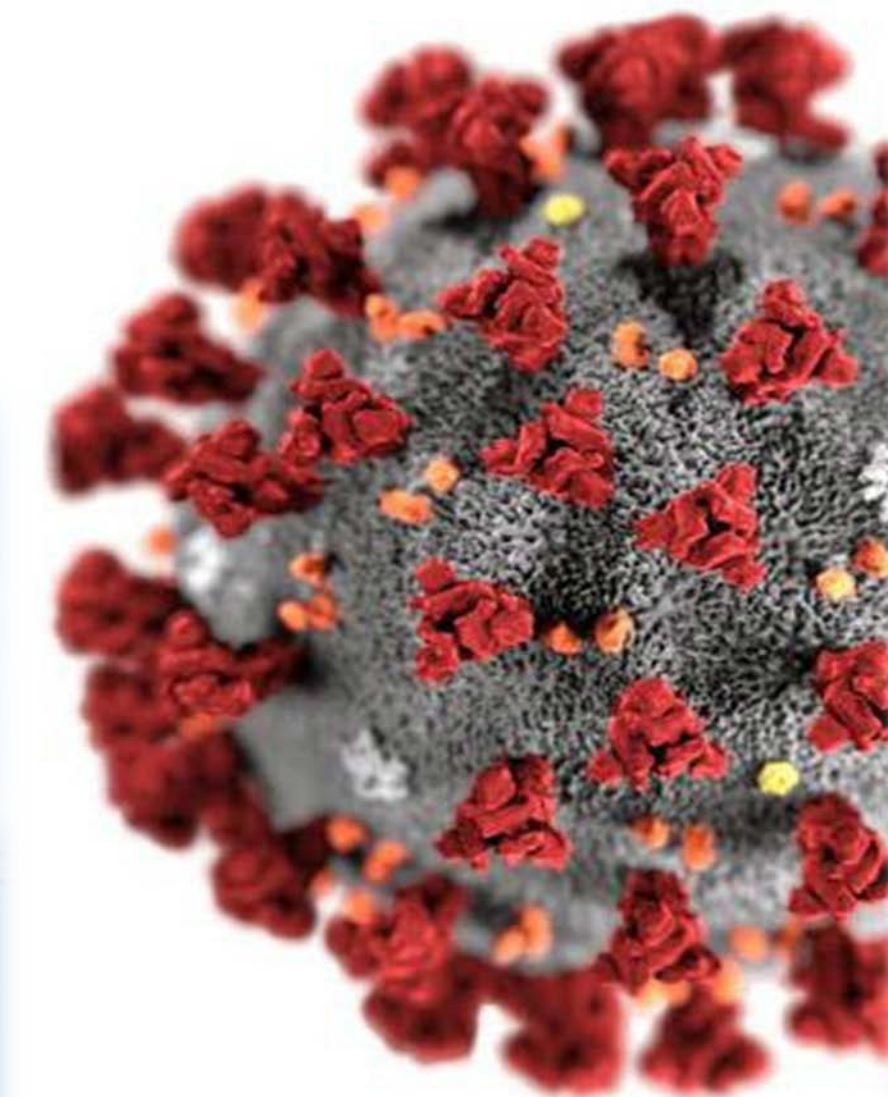
средне- и долгосрочные эффекты

В.И. Петров, главный внештатный специалист клинический фармаколог
Минздрава России, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной
терапии ВолгГМУ, д.м.н., профессор, академик РАН

М.Ю. Фролов, главный внештатный специалист клинический фармаколог КЗО
Волгоградской области, доцент кафедры фармакологии и фармации ИНМФО
ВолгГМУ, к.м.н., доцент



С учетом клинического применения
Временных методических рекомендаций
Минздрава России, вер. 9 (26.10.2020)



25.01.2021

Какие побочные эффекты применения лекарств могут проявляться у пациентов в после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19? На каких сроках они проявляются?

Для ответа необходимы:

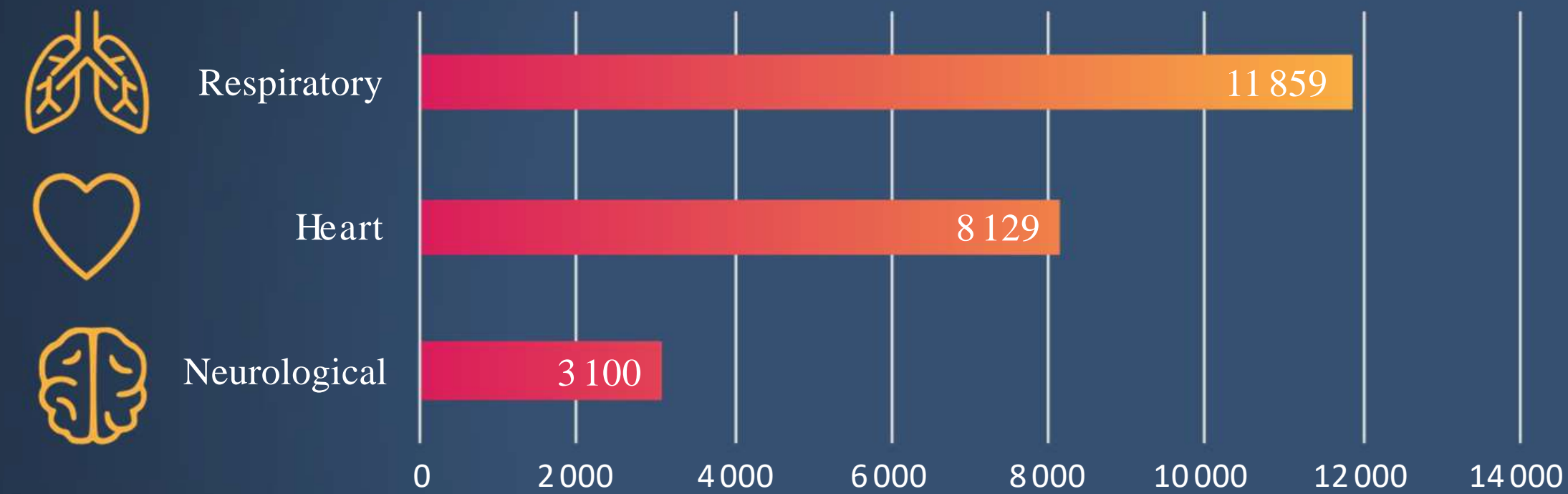
- **Знание клинико-фармакологических особенностей каждого назначаемого препарата, указанных в инструкции по применению;**
- **Мониторинг международной информации о нежелательных реакциях этих препаратов в отдаленном периоде;**
- **Учет информации о всей терапии (включая дозы и длительность курса), полученной пациентом по назначению врача и самостоятельно (самолечение).**
- **Осознание факта, что полипрагмазия значительно увеличивает проявления побочных эффектов лекарств.**
- **Правильная оценка:**
 - **тяжести перенесенного заболевания,**
 - **состояния функции основных органов и систем (включая функцию печени и почек, обеспечивающих элиминацию метаболитов из организма),**
 - **сопутствующих заболеваний и возраста;**
- **Наличия у пациента постковидного синдрома.**

Фармаконадзор - вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

Monitoring social media on long-term effects

Most discussed topics surrounding long-term effects of COVID-19 on social media

(27 AUGUST 2020 to 02 SEPTEMBER 2020)



The term 'Long COVID' appeared in 11% of all conversation surrounding long-term effects of COVID-19

The topic 'long-term effects of COVID-19' has decreased by 14% compared to the previous week.

Наиболее обсуждаемые в социальных сетях темы, касающиеся долгосрочных последствий COVID-19:

- проблемы дыхательного тракта,
- сердца и
- неврологические СИМПТОМЫ.

Examples

- EFFECTS ON THE HEART

Top tweets referencing a [Scientific American](#) review of studies on possible long-term effects of COVID-19 on the heart generated 104 000 social media engagements (of which 60% on [Reddit](#), 35% on [Facebook](#), 5% on [Twitter](#)).

- CHILDREN

A science and society [article](#) in [Undark](#) which reported on prolonged COVID-19 illness in children had 2000 social media engagements.

THE LATEST ON THE COVID-19 GLOBAL SITUATION & LONG-TERM SEQUELAE 14



EPI • WIN

infodemic
MANAGEMENT

Градация пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, с точки зрения возможных последствий

1. Находившиеся на ИВЛ длительно, трахеостома, длительная противомикробная терапия, антибиотики резерва, политерапия, весь возможный объем фармакотерапии.
2. Находившиеся на ИВЛ короткое время, антибиотики, политерапия.
3. Госпитализированные в ОРИТ, НИВЛ, кислород, тяжелые, получали ГИБП, стероиды более 2 нед.
4. Госпитализированные, кислородная поддержка, средней тяжести, получали ГИБП, стероиды более 2 нед.
5. Госпитализированные, средней и легкой степени тяжести, без ГИБП.
6. Лечившиеся амбулаторно по назначениям врача, включая оральные антикоагулянты.
7. Лечившиеся амбулаторно по назначениям врача, противовирусные и симптоматическая терапия.
8. Лечившиеся амбулаторно самостоятельно, полипрагмазия.
9. Перенесшие заболевание «на ногах», «без ухода на больничный».
10. Переболевшие бессимптомно, факт заболевания по титрам антител или контакту в семье.

1. Инвалидность, потребность в постоянном лечении.
2. Осложнения в виде нарушений со стороны нескольких систем (ССС, органы дыхания, функции печени и почек, ЦНС), временная нетрудоспособность несколько месяцев, потребность в продолжении лечения и последующей реабилитации.
3. Осложнения в виде нарушений со стороны одной из систем (ССС, органы дыхания, функции печени и почек, ЦНС), временная нетрудоспособность несколько месяцев, потребность в продолжении лечения и последующей реабилитации.
4. Временная нетрудоспособность в течение месяца, потребность в продолжении лечения, консультациях и оздоровительных занятиях.
5. Скрытые/неосознаваемые проблемы, потребность в консультациях и оздоровительных занятиях.





Этиотропное

В настоящее время выделяют следующие препараты этиологической направленности:

- фавипиравир;
- ремдесивир;
- умифеновир
- гидроксихлорохин;
- гидроксихлорохин + азитромицин;
- препараты интерферона-альфа.

Опубликованные на сегодня сведения о результатах лечения с применением данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применение **допустимо по решению врачебной комиссии**, если возможная польза для пациента превысит риск.

Патогенетическое

- **глюкокортикоиды (метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон)** назначаются только пациентам с признаками цитокинового шторма;
- назначение препаратов **гепарина** всем госпитализированным пациентам;
- амбулаторно при среднетяжелой форме рекомендованы **прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан, дабигатран)**;
- ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб, олокизумаб, левилимаб) и ИЛ-1 (канакинумаб) применяются для лечения критических форм COVID-19;
- при среднетяжелой форме пневмонии возможно назначение **ингибиторов янус-киназ (барицитиниб и тофацитиниб)** и ИЛ-6;
- мукоактивные препараты с целью улучшения отхождения мокроты (**амброксол, ацетилцистеин**);
- бронхолитическая ингаляционная терапия бронхообструктивного синдрома.

Симптоматическое

- купирование лихорадки (**парцетамол, ацетилсалициловая к-та, ибупрофен**);
- комплексная терапия ринита / ринофарингита (**ксилометазолин**);
- комплексная терапия бронхита (**бромгексин, карбоцистеин, растительные средства** и др.).



Антибактериальная терапия COVID-19



У пациентов в критическом состоянии рекомендована комбинированная терапия:

- защищенных аминопенициллинов;
- цефалоспорины 3 поколения
 - + азитромицин или кларитромицин.

ИЛИ

- «респираторный» фторхинолон + цефалоспорины 3 поколения.

У пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* рекомендованы комбинация β -лактаминоантибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин) с:

- ципрофлоксацином или левофлоксацином; аминогликозидами II-III поколения и макролидами «респираторным» фторхинолоном

Отдельные категории пациентов

(недавние оперативные вмешательства, пребывание в доме престарелых, наличие постоянного в/в катетера, диализ):

антистафилококковый препарат (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин)

+

«респираторный» фторхинолон

В случае клинической неэффективности, развитии нозокомиальных осложнений — цефтолозан/тазобактам, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин, телаванцин и др.).



Другие препараты в рамках «ответственного» и «безответственного» самолечения

Противовирусные:

- Триазаверин
- Ингавирин
- Амиксин

Разное:

- Колхицин
- Спиринолактон (Верошпирон)
- Амброксол, бромгексин
- Мелатонин
- ???

Витамины и микроэлементы, БАДы

- Витамин С в дозах от 0,5 г/сут
- Витамин Д3 до 4000 мкг/сут без комбинации с А и Е
- Препараты цинка (ЛС и биодобавки)
- ???



Гидроксихлорохин, гидроксихлорохин + азитромицин, колхицин

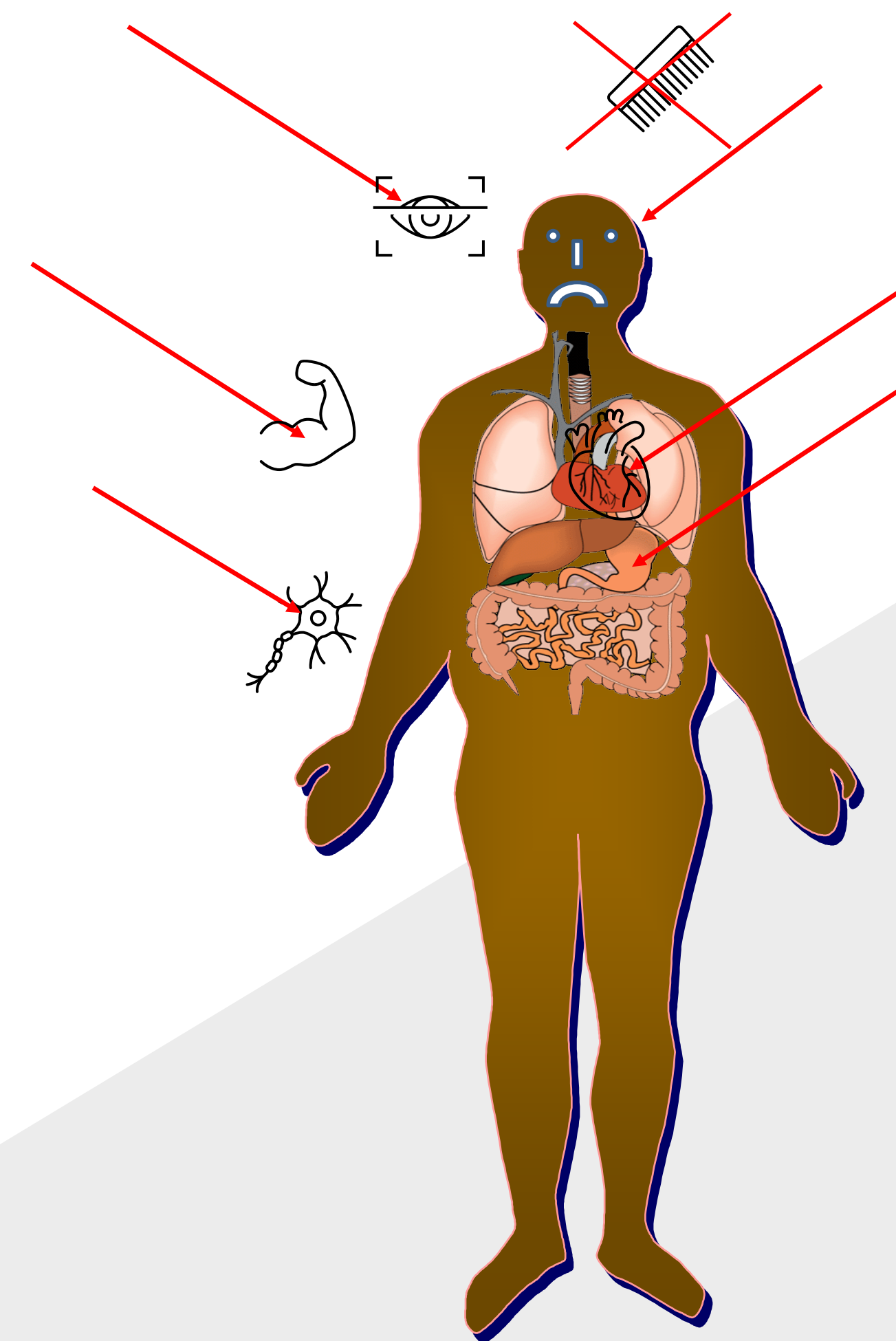
Гидроксихлорохин, в том числе **в комбинации с азитромицином** – достаточно токсичный препарат, который может в высоких дозах и длительном назначении вызвать серьезные побочные реакции во время лечения (нарушения проводимости и миопатия, например, быстро проходят после отмены препарата) или в ближайший период (пока препарат циркулирует в плазме, а это - несколько недель).

Об отдаленных последствиях (более чем через месяц после окончания курса лечения), **мало информации**.

Тем не менее, если развились **кардиотоксичность** (кардиомиопатия, АВ-блокада, миокардиодистрофия), **миопатия, невропатия или поражение глаз** (ретинопатия, атрофия зрительного нерва, кератопатия, дисфункция цилиарной мышцы), без соответствующего лечения эти симптомы могут сохраняться долго.

Колхицин (колхикум-дисперт) – известный противовоспалительный препарат, обладает антимитотической активностью. Поражению подвергаются чаще органы, для которых характерна высокая скорость пролиферации.

Побочные эффекты: диарея, тошнота, рвота и боли в желудке - кратковременны и проходят после прекращения лечения. В некоторых случаях после длительного лечения (вряд ли такое случится при ковиде) наблюдалась миопатия и невропатия, реже — агранулоцитоз, гипопластическая анемия, алопеция. **В случае развития острой интоксикации** - через 1–2 недели после её излечения может наблюдаться полная, иногда долговременная алопеция. В некоторых случаях отмечались нарушения функции почек, легких и печени. Имеются сообщения о редких случаях слепоты.



Глюкокортикоиды: метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон

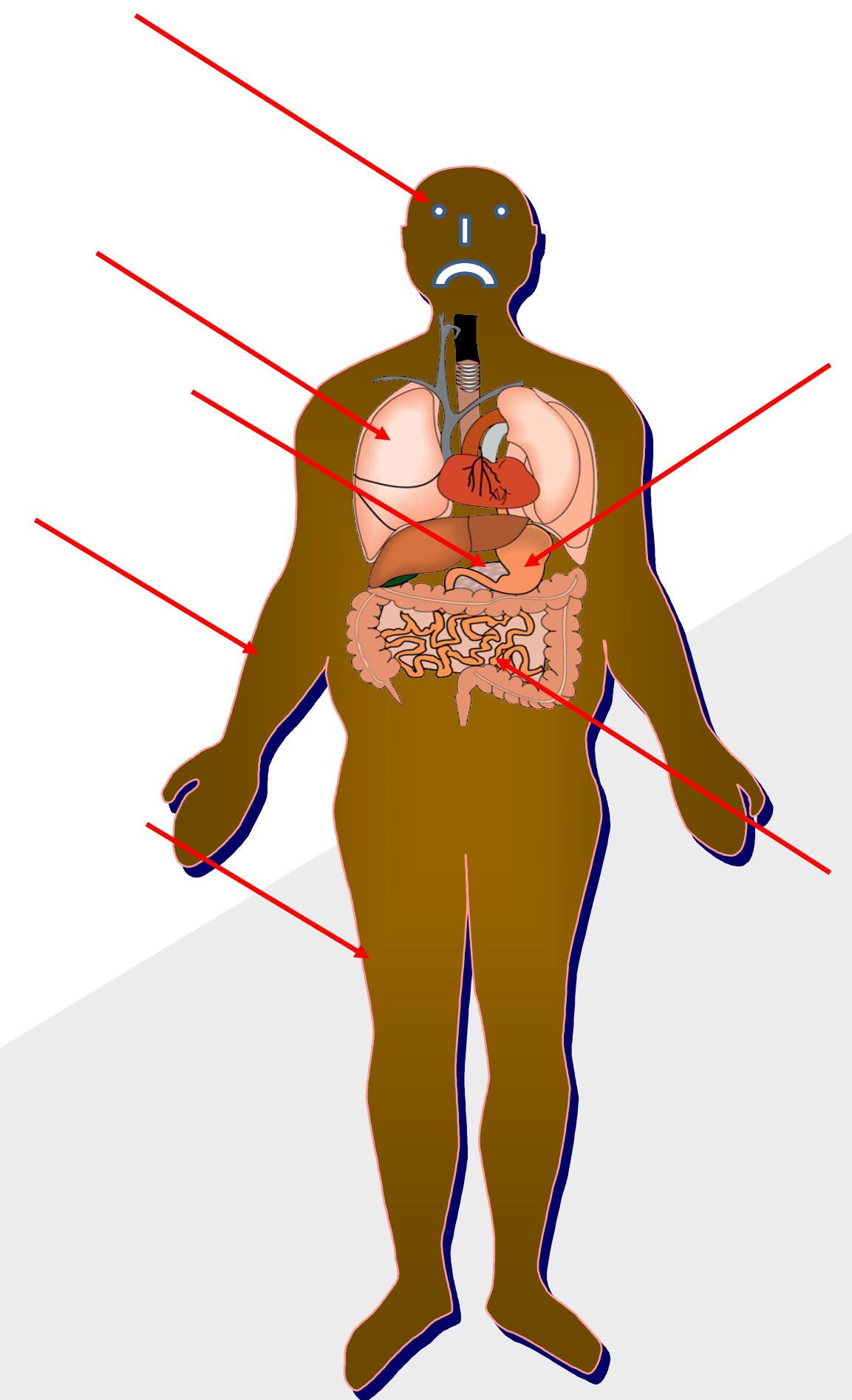
Синдром отмены. Быстрая отмена стероидов может вызвать синдром, который может включать усталость, боль в суставах, жесткость мышц, болезненность мышц или лихорадку. Даже если у пациента есть побочный эффект от стероидов, их дозу **необходимо снижать постепенно**.

Инфекционное заболевание. Длительное назначение ГКС может подавить защитную роль иммунной системы и повысить риск заболевания. Возможно, следует делать ежегодную прививку пневмококковой вакциной (?).

Желудочно-кишечные симптомы. Стероиды могут увеличить риск развития язвы или желудочно-кишечного кровотечения, особенно в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Защита: антисекреторные средства (омепразол) и внимание к питанию.

Повышенный уровень сахара в крови. Длительное употребление может привести к повышению уровня сахара в крови или даже к диабету.

Проблемы с глазами. Стероиды иногда могут вызывать катаракту или глаукому. Если у пациента возникнут какие-либо проблемы со зрением во время приема стероидов, необходимо обратиться к офтальмологу. Временное помутнение зрения при приеме кортикостероидов часто не является серьезной проблемой, но всегда следует назначать офтальмологическое обследование, если возникают другие, новые визуальные симптомы во время приема стероидов.



Глюкокортикоиды: метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон

Истончение костей (остеопения и остеопороз) и увеличить риск переломов костей. Профилактические стратегии важны: человек может потерять от 10% до 20% костной массы в течение первых шести месяцев терапии кортикостероидами.

Советы пациентам по уходу за собой: Прием препаратов кальция. Большинству людей, принимающих кортикостероиды, необходимо принимать добавки кальция, если они не могут получить достаточное количество кальция из своего рациона (если вы можете получить его из своего рациона, это лучший вариант). Минимальная суточная потребность витамина D составляет 800 международных единиц (МЕ) в день, и большинству людей, принимающих кортикостероиды, следует принимать это количество.

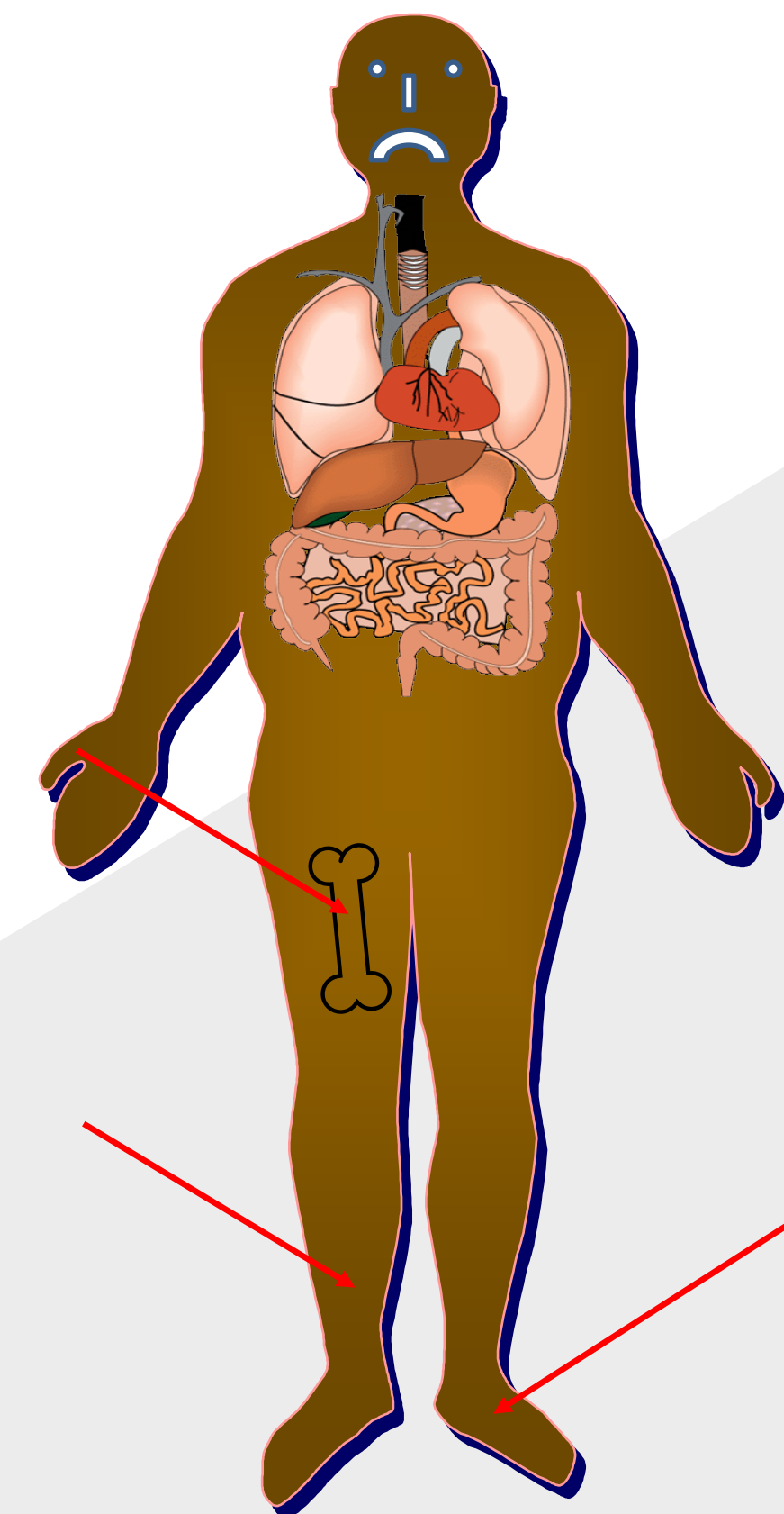
Курение и алкоголь повышают риск остеопороза, поэтому их ограничение полезно. Упражнения с отягощением (ходьба, бег, танцы и т. д.) помогают стабилизировать костную массу.

Людям, принимающим кортикостероиды с низкой плотностью костей, можно назначать такие лекарства, как алендронат.

Оцените риск падений. Тщательно осмотрите свой дом и исправьте ситуации, которые могут привести к падению, например, уберите разбросанные коврики и любые препятствия между спальней и ванной, а также установите ночное освещение.



Osteoporosis



Глюкокортикоиды: метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон

Бессонница. Стероиды могут ухудшить способность засыпать, особенно если их принимать вечером.

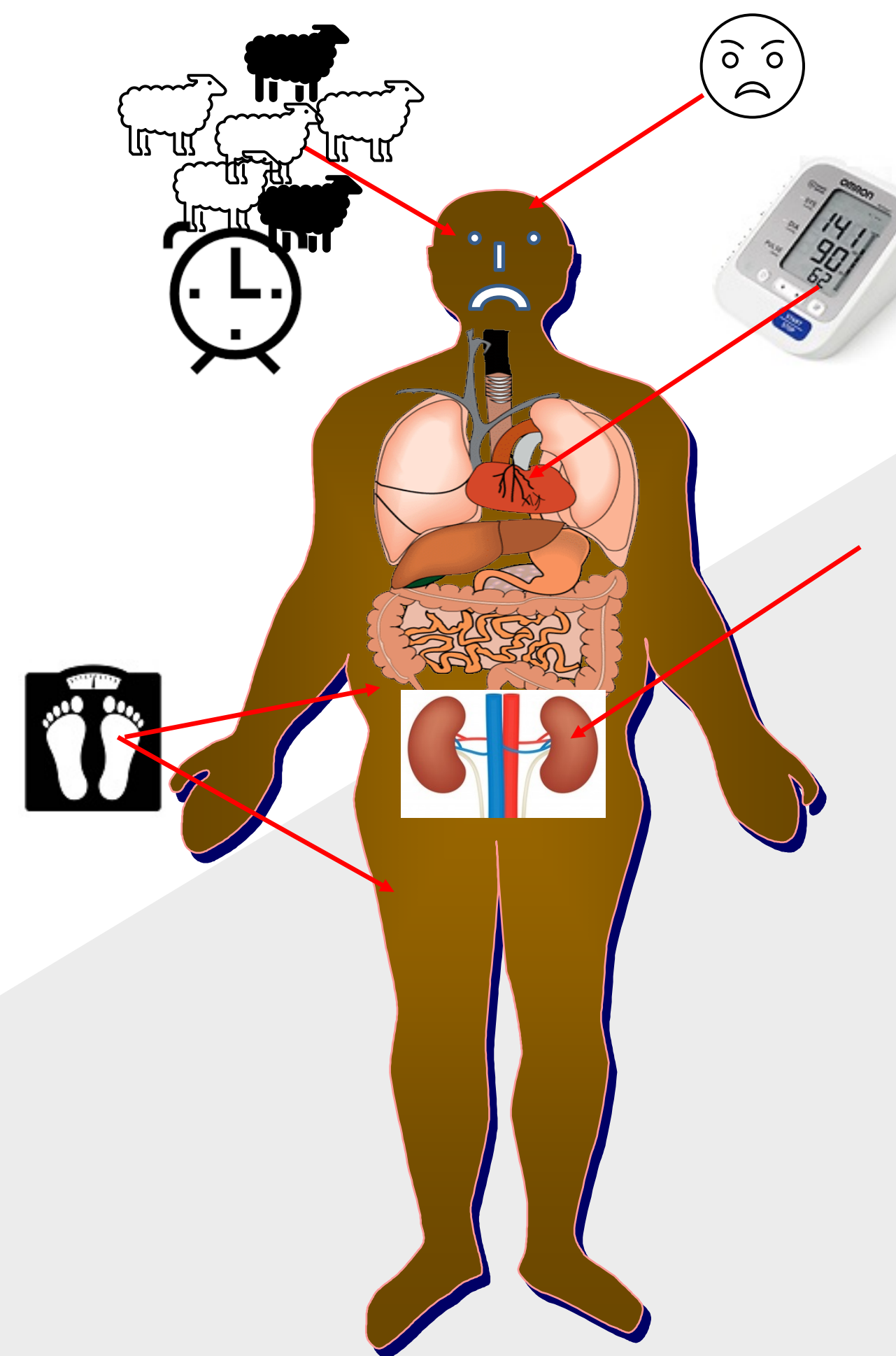
Если возможно, назначать вам всю суточную дозу утром.

Изменения настроения. Стероиды, особенно в дозах более 30 миллиграммов в день, могут повлиять на настроение. Некоторые люди могут чувствовать себя подавленными, некоторые - чрезвычайно возбужденными без какой-либо видимой причины. Просто осознание того, что стероиды могут сделать это, иногда делает это менее серьезной проблемой. Иногда этот побочный эффект требует уменьшения дозировки стероидов. Когда стероиды абсолютно необходимы, иногда могут быть добавлены другие лекарства, чтобы помочь с проблемами настроения.

Увеличение веса. Стероиды влияют на ваш метаболизм и то, как тело откладывает жир. Это может повысить аппетит, что приведет к увеличению веса и, в частности, к дополнительным отложениям жира в животе.

Советы пациентам: Следите за калориями и регулярно занимайтесь спортом, чтобы предотвратить чрезмерное увеличение веса. Но не позволяйте прибавке в весе повредить вашей самооценке. Знайте, что после прекращения приема стероидов будет легче сбросить вес через шесть месяцев или год.

Задержка жидкости и повышенное артериальное давление. Использование этих препаратов может способствовать задержке жидкости и повышать АД.



Фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, триазаверин, ингавирин, интерферон-альфа

В отношении этих противовирусных препаратов не удалось найти информации о побочных эффектах при применении этих препаратов, которые могли бы сохраняться длительное время после курса лечения

Гепарин (включая низкомолекулярные гепарины)

Несмотря на известные побочные эффекты гепарина, не удалось найти информации о побочных эффектах, которые могли бы сохраняться длительное время после курса лечения

Прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан, дабигатран)

Несмотря на известные побочные эффекты новых оральных антикоагулянтов (прежде всего, геморрагии), не удалось найти информации о побочных эффектах, которые могли бы сохраняться длительное время после курса лечения.

Отметим риск развития серьезных гематом позвоночника, которые являются «разрушительным осложнением» терапии апиксабаном и ривароксабаном, и требуют быстрой диагностики и «ранней хирургической эвакуации гематомы».

Если не лечить быстро и правильно, спинальная или эпидуральная гематома может быть смертельной. Хотя от этого состояния можно полностью вылечиться, гематомы такого характера могут привести к необратимому повреждению мозга и длительной инвалидности.

Известно, что пациенты, которые преждевременно прекращают прием препарата, подвергаются повышенному риску образования тромбов и других тромботических событий, таких как ишемический инсульт.

Ингибиторы: ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб, олокизумаб, левилимаб), ИЛ-1 (канакинумаб), янус-киназ (барицитиниб и тофацитиниб)

Серьезные инфекции. Безопасность генноинженерных биологических препаратов, наблюдаемая в процессе лечения ревматических заболеваний, достаточно хорошо изучена.

Сообщалось о серьезных и иногда смертельных инфекциях, вызванных бактериальными, микобактериальными, грибковыми микроорганизмами, у пациентов, получающих ГИБП-иммунодепрессанты, для лечения ревматоидного артрита. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, инфекция мочевыводящих путей, целлюлит, опоясывающий лишай, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис и бактериальный артрит.

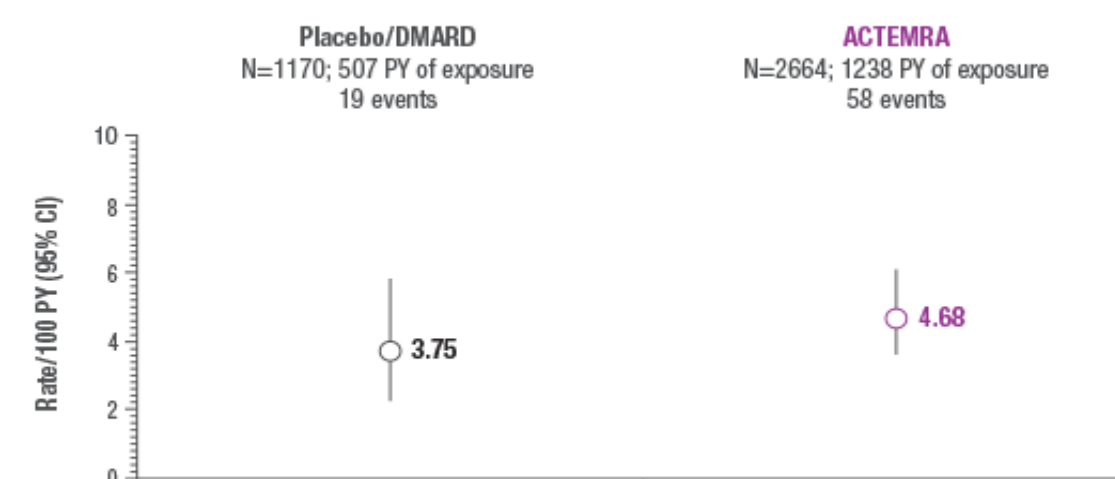
Перфорация желудочно-кишечного тракта.

Случаи перфорации желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы в клинических испытаниях, прежде всего как осложнения дивертикулита. АСТЕМРА следует использовать с осторожностью у пациентов, которые могут иметь повышенный риск перфорации желудочно-кишечного тракта. Пациенты с впервые появившимися абдоминальными симптомами должны быть незамедлительно обследованы для раннего выявления перфорации ЖКТ.

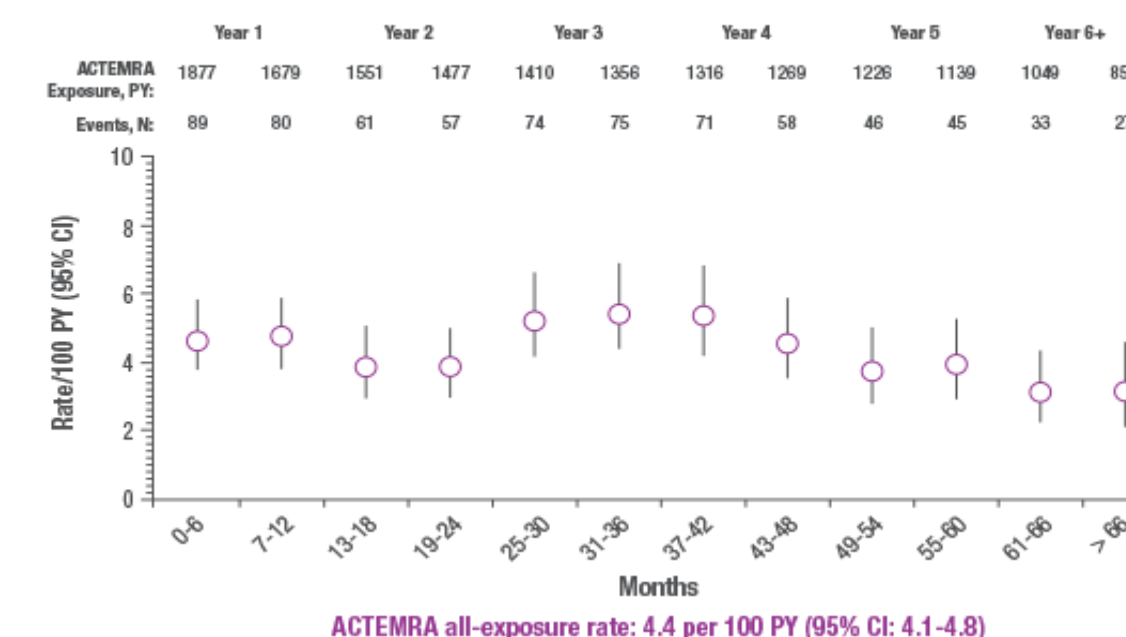
Особенность применения при COVID – однократное введение, что ободряет с точки зрения безопасности.

Тем не менее, объединенные данные пациентов, которые получили хотя бы одну дозу АСТЕМРА IV в течение 6-месячного контролируемого периода основных исследований (OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION и LITHE), указывают на разницу в развитии серьезных инфекционных осложнений¹.

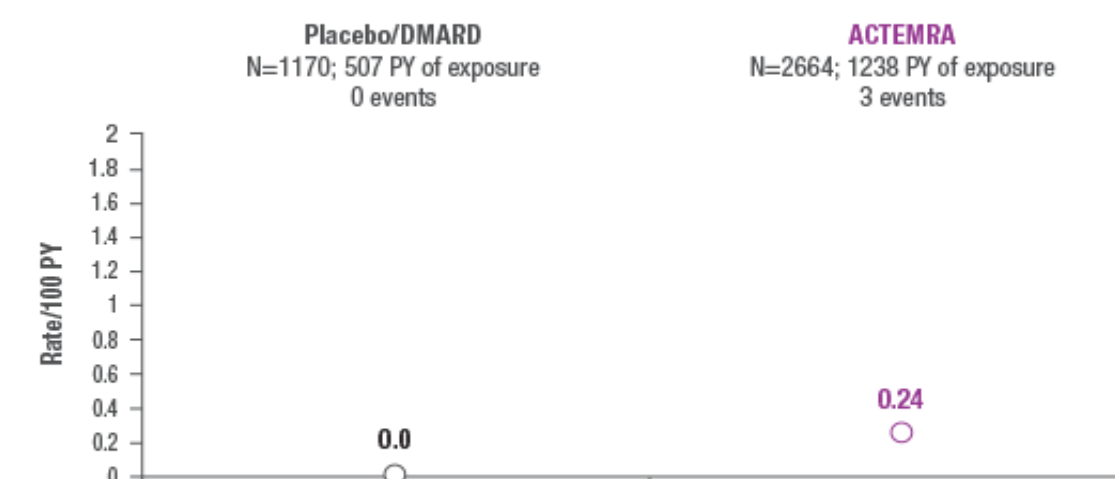
6-Month Pivotal Study Data



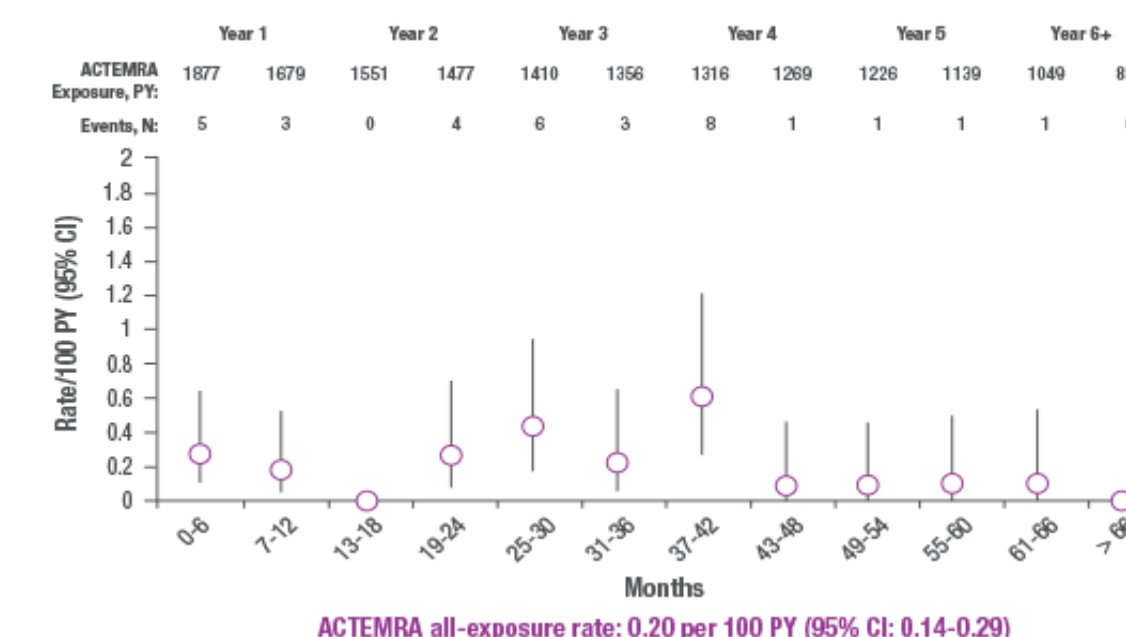
ACTEMRA Long-Term Safety Data, Year 1-6*



6-Month Pivotal Study Data

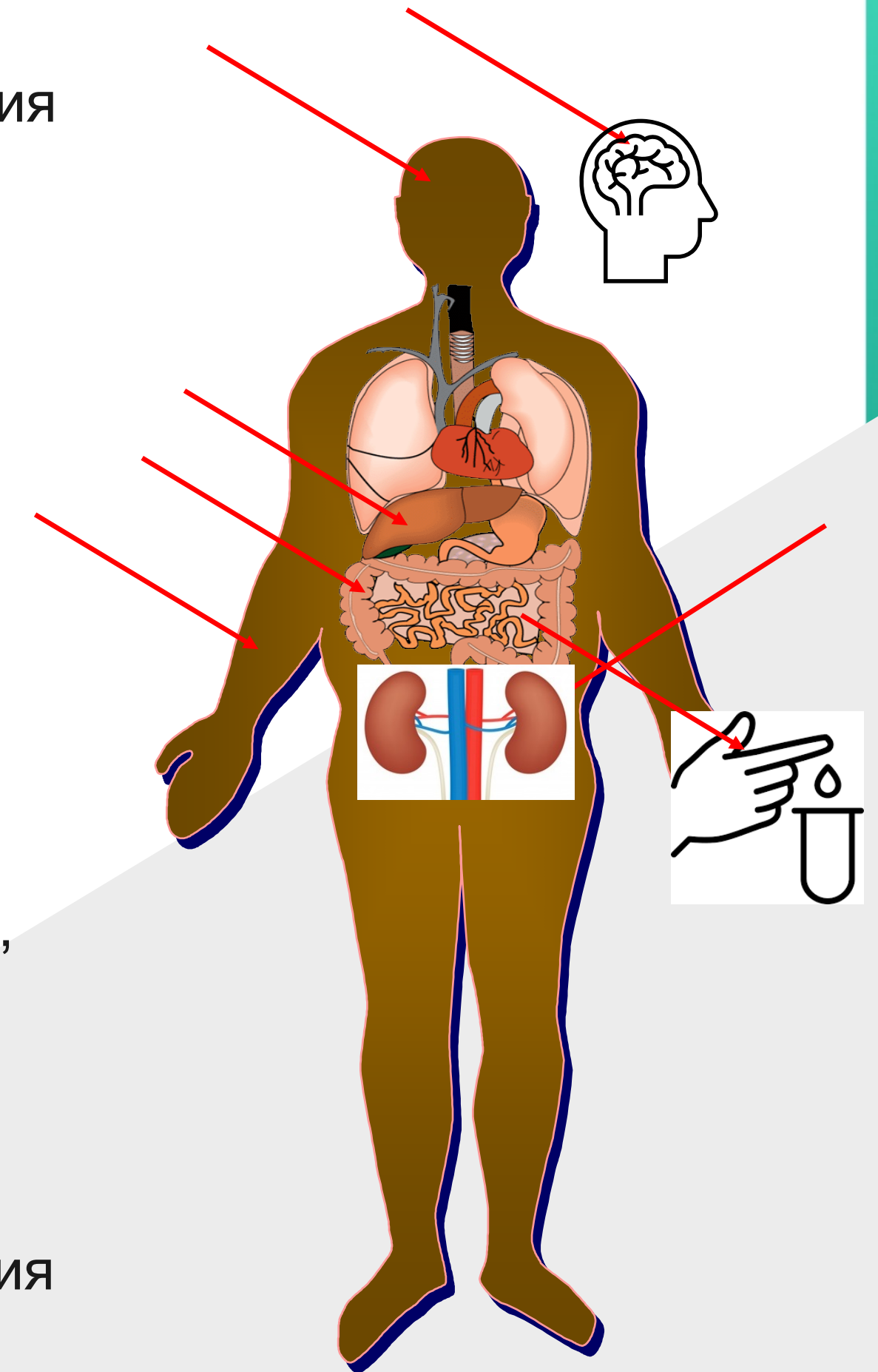


ACTEMRA Long-Term Safety Data, Year 1-6*



Противомикробные препараты: амокси-клавуланат, цефалоспорины III + макролид, фторхинолоны + ЦС III; карбапенем + фторхинолон; ванкомицин или линезолид + фторхинолон и др.

- **Дисбиоз кишечника** с развитием патогенной флоры, брожением, повышением внутрибрюшного давления с последующим затруднением работы сердца и дыхания, затруднением венозного кровотока.
- **Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника** с развитием псевдомембранозного колита.
- **Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника** с нарушением синтеза протромбина с последующей гипокоагуляцией и рисками кровотечений.
- **Последствия гепатотоксичности** антимикробных препаратов – **нарушения функции печени**, необходимость **избегания новых назначений** (изменения дозировок) потенциально **гепатотоксичных препаратов**.
- **Последствия гематотоксичности** антимикробных препаратов – цитопении, снижение иммунитета (лейкопении), повышенная утомляемость (анемии), склонность к кровоточивости (при тромбоцитопении), необходимость **избегания новых назначений** (изменения дозировок) потенциально **гематотоксичных препаратов**.
- **Последствия нефротоксичности** антимикробных препаратов – нарушения функции почек (снижение клубочковой фильтрации, клиренса креатинина), необходимость **избегания новых назначений** (изменения дозировок) потенциально **нефротоксичных препаратов**.
- **Последствия нейротоксичности** антимикробных препаратов – нарушения функции периферической и центральной нервной системы, необходимость **избегания новых назначений** (изменения дозировок) потенциально **нейротоксичных препаратов**.



Отхаркивающие и разжижающие мокроту:

Лекарственные препараты: амброксол, бромгексин, ацетилцистеин, карбоцистеин;

Растительные средства: солодка, анис, подорожник, тимьян, гвайфенезин, эвкалипт, масло сосны и др.

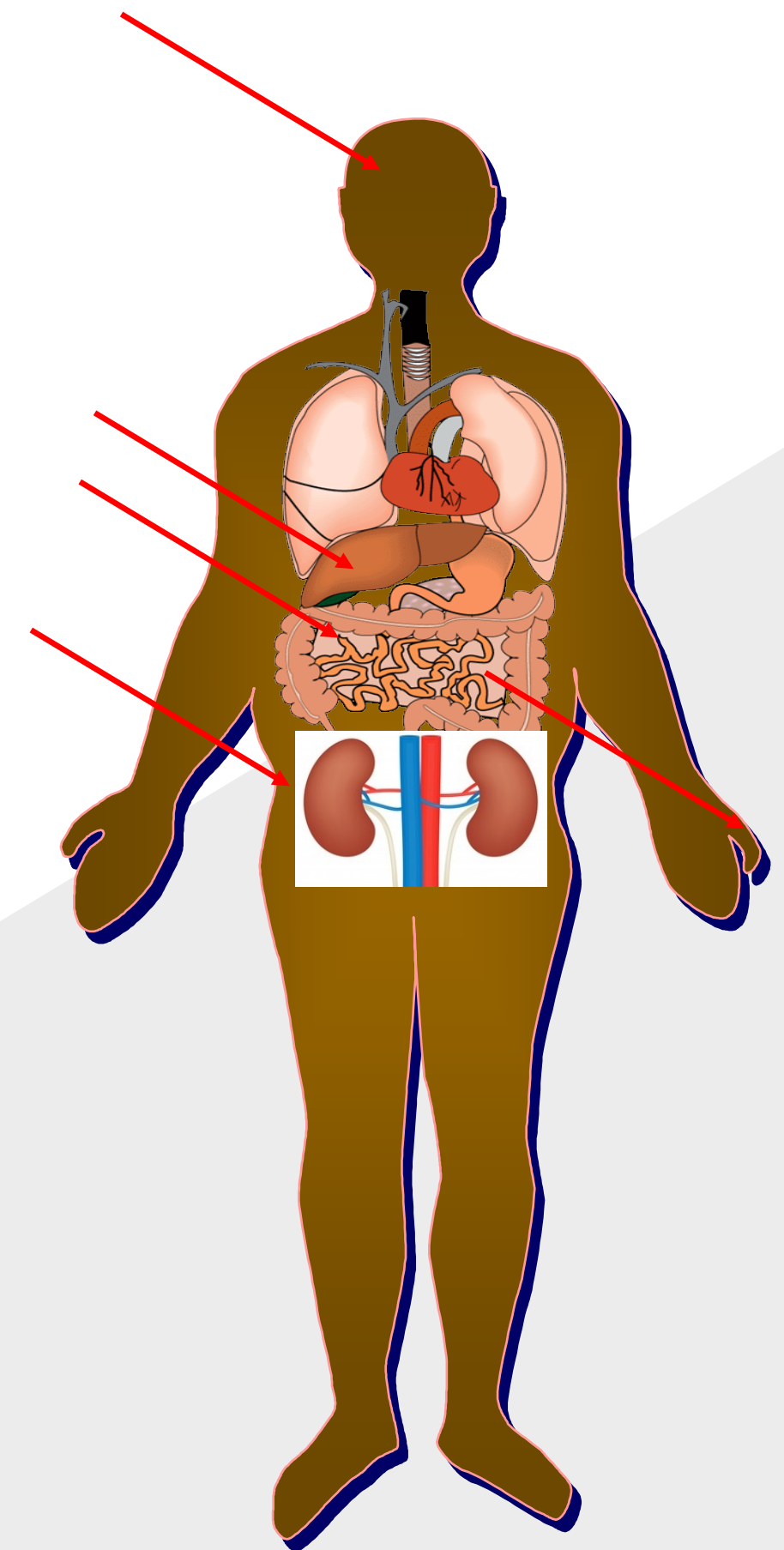
Лекарственные препараты **достаточно безопасны, тем не менее описаны ПЭ:**

Тошнота, диарея, желудочно-кишечные кровотечения, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, головокружение, головная боль, повышение активности «печеночных» трансаминаз (крайне редко), головная боль.

ПЭ, как правило, возникают при длительном применении.

Растительные средства могут быть опасны при передозировке и длительном применении.

Препараты солодки: гипокалиемия, повышение артериального давления, появление периферических отеков вследствие нарушения водно-электролитного обмена



Жаропонижающие: парацетамол, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен

Такие известные побочные эффекты, как агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, почечная колика, асептическая пиурия, интерстициальный гломерулонефрит, характерны для высоких доз и длительного приема НПВП.

Проявившаяся у пациента нефро-, гепато- и гематотоксичность обычно обратимы, при нетяжелом повреждении их симптомы исчезают достаточно быстро.

У людей пожилого возраста наблюдается повышенная частота побочных реакций на фоне применения НПВП, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, в некоторых случаях с летальным исходом.

Самым безопасным признается парацетамол.

Витамины (С, D3) и минералы (цинк, молибден)

Витамин С. В рандомизированном перекрестном контролируемом исследовании добавка витамина С в дозе 1000 мг два раза в день увеличивала содержание оксалата в моче у 40% участников, что, в свою очередь, увеличивало риск образования оксалатного камня в почках¹.

Витамин D3. При приеме высоких доз в течение длительного периода в жировых отложениях, с последующим постепенным высвобождением в кровоток. Таким образом, токсичный эффект, вызванный передозировкой витамина D, может длиться несколько месяцев даже после того, когда пациент уже перестанет принимать препарат и биодобавки. Возможны проявления гиперкальциемии и почечной недостаточности.

Препараты цинка и молибдена (ЛС и биодобавки). Негативные последствия применения не выявлены.

1 - Massey L, Liebman M, Kynast-Gales S. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. J Nutr. 2005;135(7):1673–7.

Другие препараты: спиронолактон, мелатонин

Спиронолактон

Гиперкалиемия. При приеме этого препарата следует следить за потреблением калия. Вы не должны принимать добавки калия, придерживаться диеты, богатой калием, или употреблять заменители соли, содержащие калий.

Гинекомастия: Это может случиться как у мужчин, так и у женщин. Этот симптом обычно проходит после прекращения приема этого препарата.

Низкое АД и ухудшение функции почек

Другие ПЭ:

диарея и спазмы в животе

тошнота и рвота

судороги ног

головная боль

головокружение,

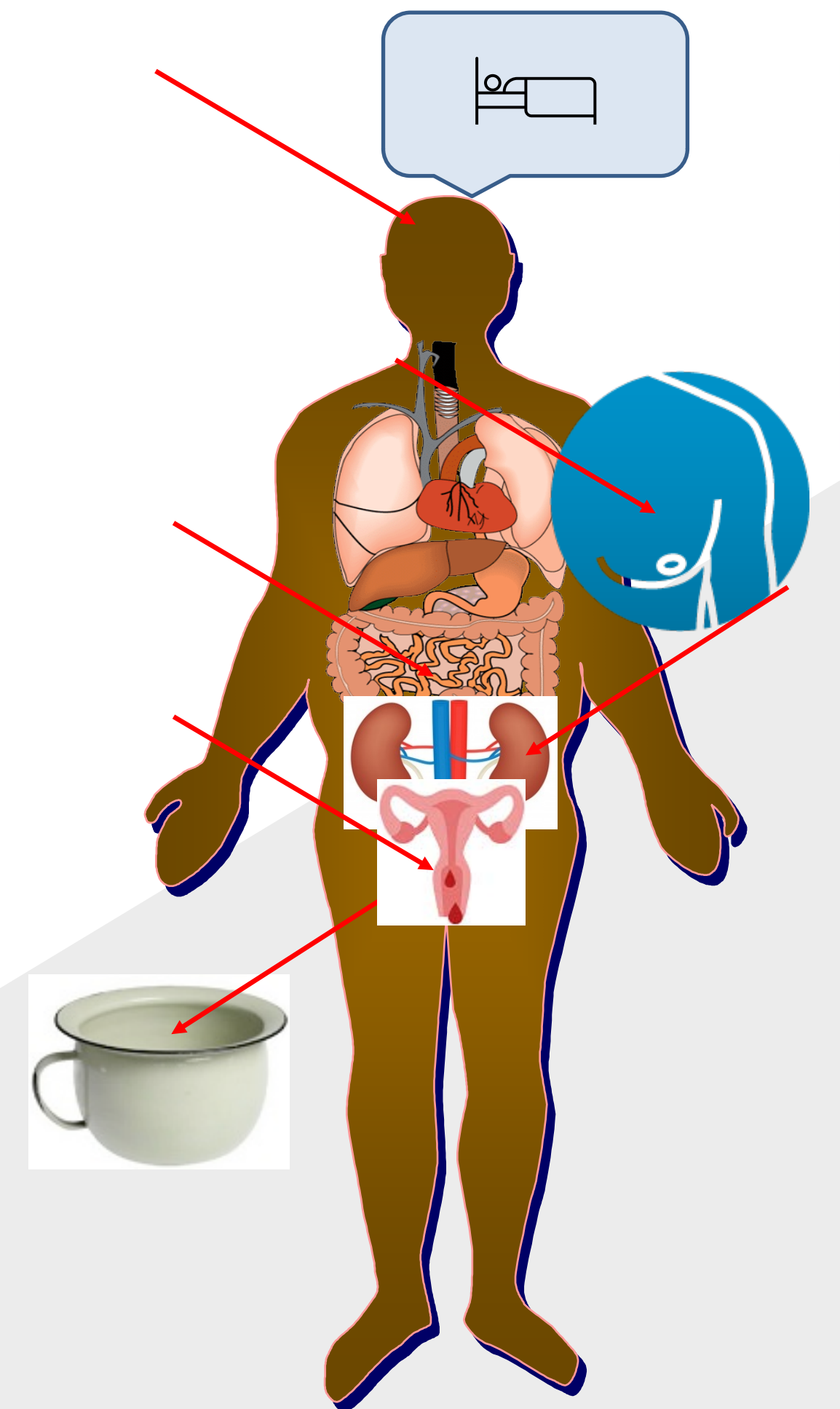
сонливость

частое мочеиспускание,

нерегулярные менструальные циклы или кровотечение после менопаузы

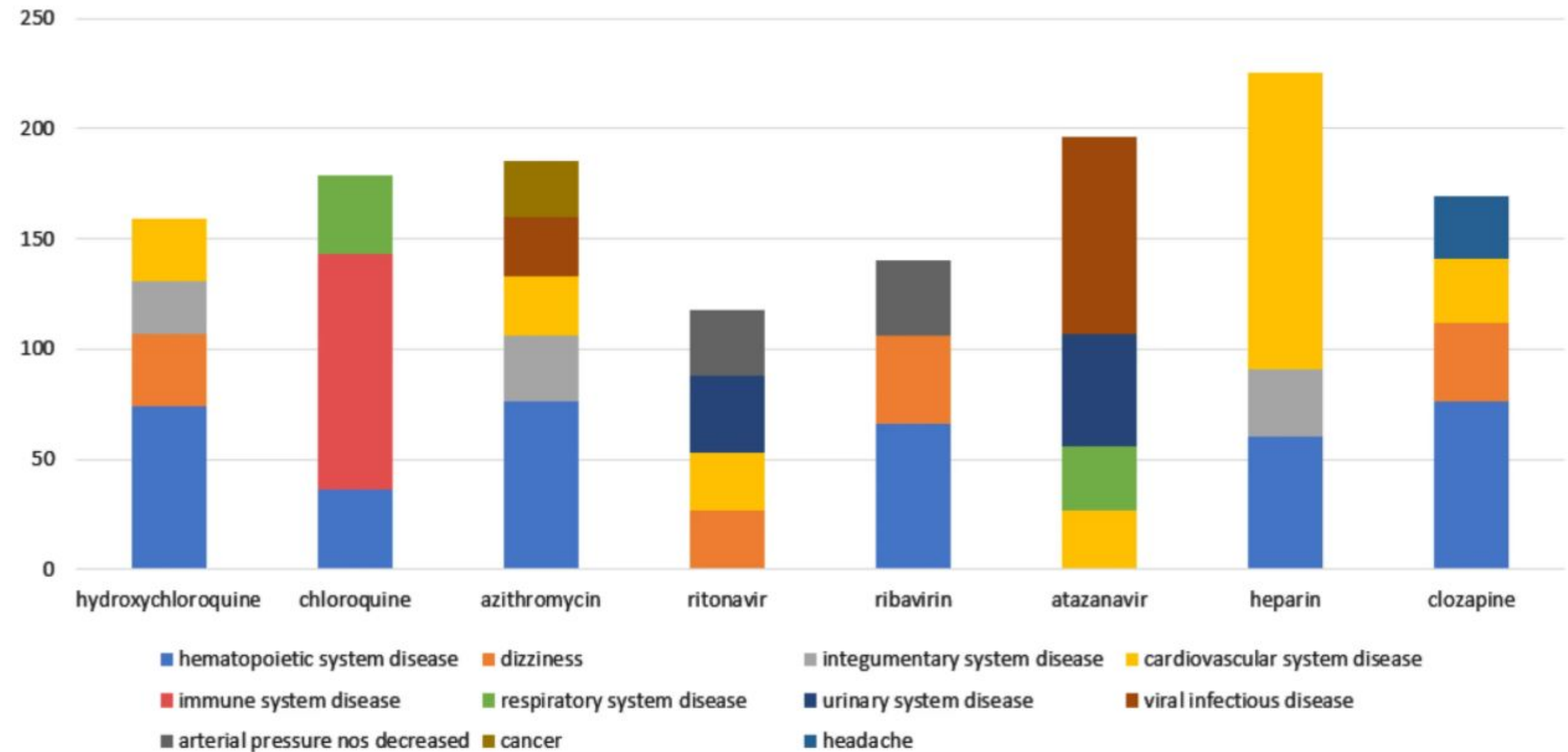
Если эти эффекты мягкие, они могут исчезнуть в течение нескольких дней или пары недель. Если они более серьезны или не проходят, необходимо разобраться.

Мелатонин предположительно безопасен при правильном приеме внутрь в течение длительного времени. Однако он может вызывать некоторые побочные эффекты, включая головную боль, кратковременное чувство депрессии, дневную сонливость, головокружение, спазмы желудка и раздражительность.



Наиболее частые побочные эффекты лекарств при лечении COVID-19

Из рисунка видно, что заболевания кроветворной и сердечно-сосудистой системы являются наиболее частыми побочными эффектами лекарств. По этой причине пациенты с положительным диагнозом Covid 19 и имеющие любую из этих групп заболеваний нуждаются в особом внимании во время лечения.



Наиболее частые побочные эффекты лекарств по результатам эксперимента.