

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

Современные рекомендации по этиотропной терапии COVID-19

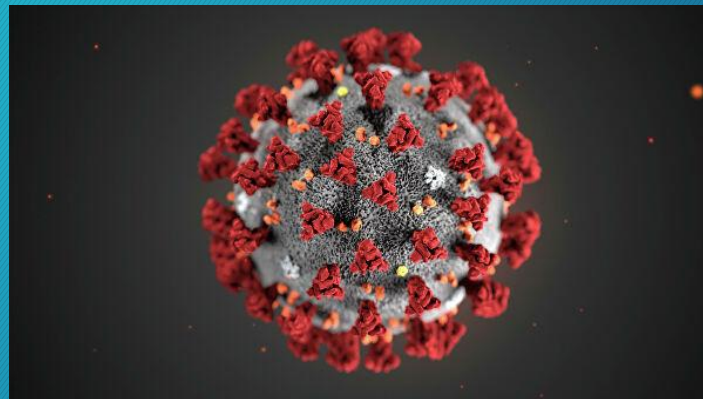
Подготовила:
Стоматологический факультет
357 группы
Васичева Д. Е.

Тюмень 2020

- На сегодня нет доказательств эффективности применения при COVID-19 каких-либо лекарственных препаратов.



- Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERSCoV, позволяет выделить несколько препаратов этиологической направленности, которые, как правило, использовались в комбинации. К ним относятся лопинавир+ритонавир, рибавирин и препараты интерферонов. По опубликованным данным, указанные лекарственные препараты сегодня также применяются при лечении пациентов с COVID-19.



Механизм действия

- Калетра является комбинированным препаратом, в составе которого присутствуют ритонавир и лопинавир.

Лопинавир – ингибитор протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Обеспечивает противовирусный эффект. Благодаря механизму ингибирования протеазы ВИЧ Калетра подавляет синтез белков вируса и предотвращает расщепление полипептида gag-pol. Это является причиной образования незрелого вируса, неспособного к инфицированию.

Ритонавир является ингибитором опосредованного изоферментом CYP3A метаболизма лопинавира в печени (концентрация последнего в плазме крови повышается). Кроме того, ритонавир ингибирует протеазу ВИЧ.



- Лопинавир, подходит для ингибирования основной протеиназы коронавируса SARS-CoV-2 (известна как M^{pro} , 3С-подобная протеиназа $3CL^{pro}$, эндопептидаза С30). Этот фермент, будучи неструктурным протеином Nsp5, разрезает полипротеины, в которые вирусная РНК транслируется после попадания внутрь клетки, давая начало двенадцати белкам меньшего размера. Последние являются компонентами комплекса репликации вируса. Блокирование M^{pro} должно препятствовать синтезу вирусных белков и тем самым приводить к формированию незрелого и неспособного к репликации вируса.
- Подключение к лопинавиру ритонавира необходимо потому, что он выступает бустером (усилителем), так как ингибирует цитохром P450 3A4 (CYP3A4) — печеночный фермент, которые метаболизирует ксенобиотики, то есть дезактивирует лекарственные препараты. Другими словами, ритонавир усиливает биодоступность лопинавира.

- Рибавирин является препаратом противовирусного действия, имеющим достаточно широкий спектр применения при инфекциях вирусной этиологии.
- К его использованию следует относиться с осторожностью, учитывая потенциальную способность препарата вызывать тяжелые побочные эффекты (прежде всего анемию и тромбоцитопению).



- Рибавирин – сильный противовирусный препарат. Активен в отношении вирус герпеса, гепатита С, парагриппа, ньюкаслской болезни, эпидемического паротита, оспы, болезни Марека, онкогенных РНК-вирусов, реовирусов. Действует Рибавирин внутриклеточно, фосфорилируясь до метаболитов, которые выступают конкурентными ингибиторами ИМФДГ, РНК-полимеразы, гуанилил-трансферазы и-РНК. Это приводит к подавлению синтеза белка и вирусной РНК, снижению концентрации внутриклеточного гуанозинтрифосфата. Рибавирин выступает как ингибитор репликации вирионов и прекращает размножение вирусов.



- Интерферон бета-1b (ИФН– β 1b) обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В текущих клинических исследованиях инфекции MERS-CoV ИФН– β 1b используется в комбинации с лопинавир+ритонавир.
- Проведенные ранее *in vitro* исследования показали, что он проявляет максимальную активность в сравнении с другими вариантами интерферонов (ИФН- α 1a, ИФН- α 1b и ИФН– β 1a). За счет способности стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов препараты ИФН– β 1b могут оказывать положительный патогенетический эффект.
- Напротив, парентеральное применение ИФН- α при тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) может быть связано с риском развития ОРДС вследствие повышения экспрессии провоспалительных факторов.

- Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН- α 2b) в виде раствора для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием.



Механизм действия

- Оказывает противовирусное действие, которое обусловлено взаимодействием специфическими мембранными рецепторами и индукцией различных изменений внутривирусной клетки, в результате которых подавляется синтез РНК- и ДНК-содержащих вирусов, в т.ч. ретровирусов в клетках, инфицированных вирусом папилломы. Подавляет экспрессию вирусных генов аналогично природному лейкоцитарному интерферону. Лаферобион обладает иммуномодулирующей активностью, которая связана с активацией фагоцитоза, стимуляцией образования антител В-лимфоцитами и лимфокинов, литической активности естественных киллеров, специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов в отношении опухолевых клеток, регулирует экспрессию антигенов HLA на мембранах клеток и стимулирует выработку интерферона альфа.

- Комбинация вышеперечисленных препаратов может обладать большей эффективностью в сравнении с их применением в качестве монотерапии. Описан опыт использования следующих схем терапии: трехкомпонентная (рибавирин, лопинавир+ритонавир, ИФН- α 2b) и двухкомпонентная (рибавирин, лопинавир+ритонавир; лопинавир+ритонавир, ИФН- α 2b; рибавирин, ИФН- α 2b).

- Использование препаратов ИФН- β 1b, рибавирина и 1b лопинавир+ритонавир, а также их комбинации оправдано в случае среднетяжелого и тяжелого течения инфекции, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск развития нежелательных явлений. В случае легкого течения заболевания, вопрос об их назначении решается строго индивидуально.

- Пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с поражением нижних отделов респираторного тракта (пневмония), может быть показано назначение antimicrobных препаратов (амокксициллин/клавулановая кислота, респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины 3 и 4 поколения, карбапенемы, линезолид и др.) в связи с высоким риском суперинфекции.



- У пациентов в критическом состоянии целесообразно стартовое назначение одного из следующих антибиотиков: защищенных аминопенициллинов, цефтаролина фосамила, «респираторных» фторхинолонов. Бета-лактамы должны назначаться в комбинации с макролидами для внутривенного введения.

- При отсутствии положительной динамики в течение заболевания, при доказанной стафилококковой инфекции (в случае выявления стафилококков, устойчивых к метицилину) целесообразно применение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью – линезолид, ванкомицин.

Использованная литература

- Временные методические рекомендации ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) Временные методические рекомендации ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) Версия 3 (03.03.2020)
- <https://mosmedpreparaty.ru/news/20533>
- <https://allmed.pro/>