



**Рекомендации по лечению COVID-19
Центральной больницы штата Массачусетс**

- Данный документ был разработан сотрудниками отделения инфекционных заболеваний клинической больницы штата Массачусетс совместно с фармакологическим и другими медицинскими подразделениями, чтобы предоставить руководство медперсоналу «на передовой», которые ведут пациентов с COVID-19.
- Этот документ не только охватывает возможность использования лекарственных средств вне показаний или для экспериментального лечения и иммуносупрессивной терапии при проведении трансплантации, а также методические рекомендации по работе лаборатории. Документ НЕ предоставляет рекомендаций по санитарно-эпидемиологическому режиму, СИЗ, лечению гипоксемии или других осложнений у пациентов с COVID-19.
- Документ будет обновляться в режиме реального времени по мере появления новых данных.

Таблица 1. Лабораторные исследования для постановки диагноза, прогноза (стратификации риска) и (или) безопасности лекарственных препаратов.
Рекомендуется для всех госпитализированных пациентов с подтвержденной или подозреваемой инфекцией COVID-19

<p><u>Рекомендуемые ежедневные лабораторные исследования:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы (общее содержание лимфоцитов); ● Полный биохимический анализ крови;¹ ● Креатинфосфокиназа (креатинкиназа). 	<p><u>Вирусная серология:</u>²</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Серологическое исследование крови на маркеры гепатита В (anti-HBs, anti-HBc, HBsAg); ● Антитела к гепатиту С при наличии ранее положительного результата, если только ранее не было положительного результата при их исследовании; ● Определение антител и антигена к ВИЧ 1, 2 типа (Ab/Ag).
<p><u>Для выделения групп риска (можно повторять каждые 2-3 дня при отклонении от нормы или при ухудшении клинических симптомов):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Д-димер; ● Ферритин / СРБ / СОЭ; ● ЛДГ; ● Тропонин;³ ● Фоновая исходная ЭКГ⁴; 	<p>При наличии клинических показаний:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Рутинные посевы крови (2 образца); ● При остром повреждении почек (т. е., уровень креатинина в сыворотке > 0,3 выше исходного уровня) сделайте анализ мочи на определение отношения «белок/креатинин»; ● Прокальцитонин; ● ИЛ-6 Критерии см. ниже
<p><u>Лучевая диагностика</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Рентген грудной клетки на переносном аппарате при поступлении; ● Рентгенографию с высоким порогом чувствительности в боковой и фронтальной проекции у амбулаторных пациентов следует рассматривать только в случае низкой вероятности заражения COVID-19, результат исследования изменит тактику лечения или повлияет на статус исследуемого пациента. 	<p><u>Соблюдать санитарно-эпидемиологический режим и использовать адекватные СИЗ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Тест на SARS-CoV-2, если еще не проводился;⁵ ● По возможности, анализ на грипп А и В типа и РС-вирус.

1. Краткая информация по влиянию вируса на печень, ассоциированной с COVID19, и их лечением доступна по ссылке.

2. Серологический метод диагностики вирусных инфекций помогает интерпретировать повышение уровня АЛТ, которое наблюдается в ~ 25% случаев. Комбинацию лопинавир/ритонавир не следует использовать в качестве единственного лекарственного препарата у ВИЧ-положительных пациентов. Вирусный гепатит в активной форме увеличивает риск гепатотоксичности на фоне применения лопинавира/ритонавира. Примечание: последующее молекулярное исследование на ВИЧ/гепатит В/гепатит С может занять больше времени, чем обычно.

3. При повышенном уровне тропонина (превышает верхнюю границу нормы больше, чем в 2 раза) в отсутствие гемодинамически значимого стеноза анализ на тропонин можно повторить через 24 часа; проведение эхокардиограммы не требуется, если нет других показаний. Тенденция к повышению уровня тропонина на фоне гемодинамически значимого стеноза или других сопутствующих сердечно-сосудистых симптомов является показанием к выполнению эхокардиограммы.

4. При использовании препаратов, удлиняющих комплекс QT, можно повторить ЭКГ через 24-48 часов для мониторинга комплекса QT. Если исходный показатель комплекса QT > 500, повторить ЭКГ через 24 часов и рассмотреть возможность прекращения приема других препаратов, удлиняющих комплекс QT.

5. Подтверждение SARS-CoV-2 можно получить через пейджер MGH Biothreats, 26876



<ul style="list-style-type: none"> ● КТ без контраста имеет небольшую целесообразность для точной диагностики COVID-19 и должна рассматриваться только в том случае, если она может изменить тактику лечения или статус исследуемого пациента. 	<ul style="list-style-type: none"> ● При возможности проведите всем пациентам развернутый анализ на респираторные вирусы (в том числе на метапневмовирус человека и парагрипп 1-3). ● Стандартный анализ мокроты с целью дальнейшего исследования по методу Грама и культивирования, определение антигена к Legionella/Strep pneumo в моче.
<p>Рекомендации к лечению пациентов с ослабленным иммунитетом: При наличии клинических показаний рассмотрите проведение анализа мокроты на Pneumocystis методом прямой реакции иммунофлуоресценции (не прибегайте к использованию индуцированной мокроты из-за риска аэролизации и распространения вируса). Если проведение анализа мокроты невозможно, отправьте на анализ сыворотку крови для определения бета-d-глобулина. При наличии клинических показаний сделайте бакпосев мокроты на грибки или кислотоустойчивые бактерии.</p>	

Терапия:

- Если результат анализа на грипп неизвестен или положительный, назначается лечение осельтамивиром в дозе 75 мг два раза в день у всех взрослых пациентов с нормальной функцией почек (лечение можно отменить, если результат анализа на грипп А/В методом ПЦР будет отрицательный и вероятность постановки диагноза грипп маловероятна).
 - Скорректируйте дозу для детей и пациентов с почечной недостаточностью.
- Рекомендации по эмпирическому лечению бактериальной пневмонии:
 - В других лечебных учреждениях на данный момент зарегистрировано мало случаев возникновения бактериальной суперинфекции у пациентов с COVID-19; за ее проявлениями необходимо следить в каждом конкретном случае.

Цефтриаксон 1 г
 (или цефепим при наличии риска инфицирования
 мультирезистентной флорой)
 +
 Азитромицин 500 мг 1 р/сут, затем 250 мг раз в сутки в течение 4 дней
 +
 Ванкомицин при риске инфицирования
 метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA)

- Лечение всеми вышеуказанными препаратами длится 5 дней или более, в зависимости от клинического статуса пациента и результатов микробиологических исследований.

Обратите внимание, что на основании доступных результатов исследований уровень прокальцитонина остается низким первые 7-10 дней инфекции и может вырасти даже без присоединения бактериальной суперинфекции.

- Ингаляционные препараты необходимо вводить через дозированный аэрозольный ингалятор, а не через небулайзер. Применение небулайзеров повышает риска аэролизации вируса SARS-CoV-2. При введении препаратов через небулайзер, используйте адекватные СИЗ.

Ингибиторы АПФ (иАПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА):

- Обратите внимание, что существует предположение о потенциальной роли ингибиторов АПФ (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в патофизиологии данного заболевания, так как для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2. Существуют теории о том, что эти ингибиторы могут как помочь, так и ухудшить течение COVID-19.
- Пока нет данных, которые бы подтвердили эффективность начала или отмены терапии иАПФ/БРА у пациентов с COVID-19. На данный момент мы не рекомендуем отмену этих препаратов у пациентов с COVID-19. Однако, при развитии поражения почек, артериальной гипертензии или других противопоказаний мы рекомендуем временно приостановить терапию иАПФ/БРА. После того, как пациент выздоровеет от вирусного заболевания, он может возобновить препараты, которые принимает дома. При наличии показаний терапию иАПФ/БРА можно начать снова, например, если у пациента наблюдается стойкая сниженная фракция выброса левого желудочка.



Рекомендации по лечению COVID-19:

Зарегистрированных или одобренных препаратов для лечения COVID-19 нет. В приведенном ниже алгоритме представлены рекомендации, основанные на имеющейся на данный момент информации в отношении возможно используемых или исследуемых препаратов. Эти препараты следует использовать с осторожностью, так как данные по их эффективности в отношении COVID-19 отсутствуют или ограничены. В зависимости от ситуации эти рекомендации будут часто обновляться новыми или поступающими данными. За разъяснениями или для получения информации об одобрении конкретных препаратов обращайтесь в Консультационный центр по инфекционным заболеваниям.⁶

Не рекомендуется
<ul style="list-style-type: none"> • Применение системных кортикостероидов у таких пациентов следует ИЗБЕГАТЬ, учитывая их потенциальный вред. Можно рассматривать назначение кортикостероидов, если они показаны по другим причинам (напр., при рефрактерном септическом шоке или согласно руководствам по трансплантации легких, как изложено ниже). Примечание: если нет необходимости применения ингаляционных кортикостероидов по неотложным показаниям, следует рассмотреть их отмену, так как они могут ослабить местный иммунитет и стимулировать репликацию вируса.
<ul style="list-style-type: none"> • На данном этапе мы не рекомендуем начинать лечение COVID-19 с помощью иАПФ/БРА или рибавирина.
<ul style="list-style-type: none"> • Есть сообщения об ухудшении клинических симптомов после применения НПВП у некоторых пациентов с заболеванием COVID-19 тяжелой степени. Медицинским работникам первой линии рекомендуется оценивать и документировать недавнее применение НПВП и избегать назначения НПВП у поступающих пациентов.

Выявление пациентов с высоким риском

Факторы высокого риска могут включать:

Таблица 2. Факторы риска развития заболевания COVID-19 тяжелой степени

Эпидемиологические — категория 1	Показатели жизненно важных функций — категория 2	Результаты лабораторных исследований — категория 3
Возраст > 55 лет	Частота дыхания > 24/мин	Д-димер > 1000 нг/мл
Заболевания легких в анамнезе	ЧСС > 125 уд/мин	КФК (креатинфосфокиназа) > в 2 раза выше верхней границы нормы
Хронические болезни почек	SpO2 < 90% при дыхании атмосферным воздухом	СРБ (С-реактивный белок) >100
Сахарный диабет с уровнем гемоглобина A1c > 7,6%		ЛДГ > 245 ед/л
Артериальная гипертензия в анамнезе		Повышенный уровень тропонина
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе		Абсолютное число лимфоцитов при поступлении < 0,8
Применение биологических препаратов		Ферритин > 300 мкг/л
Трансплантация или другие виды иммуносупрессии		
Все пациенты с ВИЧ (независимо от числа лимфоцитов CD4)		

Более подробная информация о факторах риска COVID-19 находится здесь.

⁶ Специалисты Консультационного центра по инфекционным заболеваниям в настоящее время активно обсуждают вопросы по удовлетворению потребностей лечащего персонала, первых сталкивающихся с данной инфекцией. Информация будет обновляться.



Рекомендуемый алгоритм лечения в зависимости от тяжести клинического состояния: Схема алгоритма представлена на рисунке в конце документа)

Таблица 3:

Клиническая ситуация	Рекомендации	Примечания и предположения
Все госпитализированные пациенты	<p>Если статины уже назначены, следует продолжить их применение. При отсутствии противопоказаний, а также у тех пациентов, которым в соответствии с рекомендациями показан прием статинов, следует рассмотреть вопрос о начале лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - аторвастатином 40 мг ежедневно или - розувастатином 20 мг ежедневно. <p>Если есть риск возникновения несовместимости аторвастатина или розувастатина с другими препаратами, следует рассмотреть назначение питевастатина 2 мг ежедневно (или правастатин 80 мг ежедневно при отсутствии питевастатина) ⁷ Избегать назначения НПВП</p>	<p>Следует учесть, что ССЗ являются основным фактором риска, определяющим тяжесть заболевания COVID-19. Кроме того, статины могут стимулировать естественный противовирусный иммунный ответ. При повышении уровня КФК \geq 500 Ед/л, следует рассмотреть вопрос о том, чтобы не начинать терапию статинами. Избегайте назначения статинов при уровне АЛТ $>$3 раза выше верхней границы нормы. Влияние статинов на иммунитет кратко рассматриваются здесь.</p>
Для пациентов с заболеванием в легкой форме, SpO ₂ $>$ 90% и отсутствием факторов риска	Поддерживающая терапия	Факторы риска представлены в Таблице 2
Для пациентов с легкой степенью заболевания, SpO ₂ $>$ 90% и наличием факторов риска развития тяжелого заболевания	Поддерживающая терапия с предельно тщательным мониторингом и рассмотрение подачи заявки на участие в клиническом исследовании ремдесивира (см. ниже)	
Для пациентов с заболеванием средней и тяжелой степени тяжести (пациенты в ОРИТ или с прогрессированием заболевания)	Получение ремдесивира (RDV) в рамках клинического исследования ⁸ или из гуманитарных соображений. ⁹ Текущая схема применения ремдесивира: нагрузочная доза 200 мг в/в	Для получения препарата и применения его из гуманитарных соображений подайте заявку через портал: https://rdvcu.gilead.com/

⁷ Если статины уже применяются, то нет необходимости в смене агентов

⁸ Идет набор участников в исследование <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>

⁹ По состоянию на 15 марта 2020 г. препарат применяется из гуманитарных соображений у госпитализированных пациентов с подтвержденным методом ПЦР SARS-CoV-2, которые находятся на механической вентиляции легких. Исключения: подтвержденная полиорганная недостаточность, необходимость применения вазопрессорных препаратов, АЛТ в 5 раз выше ВГН, клиренс креатинина $<$ 30 /гемодиализ /постоянная вено-венозная гемофильтрация или применение других экспериментальных препаратов. В экспериментальные препараты не входят одобренные препараты, применяемые вне зарегистрированных показаний.



	с последующим внутривенным введением 100 мг ежедневно сроком до 10 дней.	
Для пациентов с заболеванием средней или тяжелой степени тяжести (пациенты минимум с одним симптомом из категории 1 и одним симптомом из категории 2/3 в отделении, пациенты в ОРИТ или пациенты с прогрессированием заболевания)	<p>При наличии рекомендации Консультационного центра по инфекционным заболеваниям можно рассмотреть добавление гидроксихлорохина (400 мг 2 р/сут x 2 дозы с последующим применением 400 мг ежедневно сроком до 5 дней во время пребывания в стационаре). Учтите, что хлорохин эффективен, но так как его запасы ограничены, то предпочтительнее применять гидроксихлорохин.</p> <p>При наличии рекомендации Консультационного центра по инфекционным заболеваниям можно рассмотреть применение лопинавира или ритонавира LPV/г или Калетра) 400/100 мг 2 р/сут в течение 10 дней для лечения некоторых умеренных и тяжелых проявлений (не применять, если пациент является кандидатом на участие в клиническом исследовании RDV [ремдесевир])</p> <p>При отсутствии LPV/г можно попробовать применение дарунавира/кобицистата (DRV/c или Презкобикс) 800/150мг ежедневно</p>	<p>Сделайте ЭКГ до начала лечения, учитывая риск удлинения QT. Риск повышается у пациентов, которые принимают другие препараты, удлиняющие интервал QT.</p> <p>Перед началом применения необходимо оценить взаимодействие с другими препаратами (в том числе с ингибиторами кальциневрина).</p> <p>Основным побочным эффектом применения ингибиторов протеазы является непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта. Следите за показателями функции печени при использовании этих препаратов.</p> <p>Отмените эти препараты при выписке независимо от продолжительности лечения, если только они не использовались в качестве поддерживающей терапии по другому показанию.</p>
Для некоторых пациентов в ОРИТ с резистентностью к лечению или прогрессирующим заболеванием	Можно рассмотреть использование интерферона, бета-1В (Батасерон) если он одобрен департаментом инфекционных заболеваний	Обратите внимание, что интерферон следует сочетать с другим противовирусным препаратом (скорее всего, с LPV/г лопинавир/ритонавир). Можно сочетать с гидроксихлорохином
Пациенты с синдромом высвобождения цитокинов (критерии стадирования приведены в Таблице 6 ниже)	Можно рассмотреть использование тоцилизумаба (Актемра), если его применение одобрено департаментом инфекционных заболеваний	Перед введением первой дозы тоцилизумаба сделайте анализ уровня ИЛ-6 в сыворотке



Таблица 4

Особые группы населения	Рекомендации	Примечания
IgG < 400	Иммуноглобулин внутривенно в стандартной дозе 1 гр/кг ежедневно x 2 дозы	
Реципиенты сердца, печени и почек	<p>Руководство группы трансплантологов и отделения инфекционных заболеваний — звоните для получения консультации</p> <p>Рассмотрите снижение дозы такролимуса/циклоспорина на 50%, отмените микофенолат (СеллСепт /Мифоргик) и азатиоприн у пациентов с донорской почкой или печенью и снизьте дозу на 50% у пациентов с пересаженным сердцем.</p> <p>Целевой уровень такролимуса у пациентов с пересаженной почкой — 3-5 нанограмм/мл, циклоспорина — 25-50 нанограмм/мл.</p> <p>В случае снижения прозрачности легочной ткани по типу матового стекла пациента можно перевести с ингибиторов mTog на ингибиторы кальциневрина (такролимус) в связи с наличием риска развития пневмонита на фоне использования ингибиторов mTog; сначала посоветуйтесь с врачом-трансплантологом сердца.</p> <p>При критическом поражении печени или почек отмените все иммуносупрессивные препараты, кроме преднизона, если он уже применялся у пациента в качестве базисной терапии.</p> <p>Если пациент на амбулаторном лечении находится на терапии белатацептом, следует рассмотреть смену терапии на такролимус или циклоспорина, начиная с 28 дня после последней дозы, чтобы избежать посещения клиники.</p> <p>Необходимо мониторировать уровень ингибиторов кальциневрина и иметь подготовленный план его повышения без риска распространения инфекции.</p> <p>Не вводите белатацепт пациентам в стационаре, у которых он применялся ранее.</p> <p>Через 28 дней после введения последней дозы можно добавить низкую дозу ингибитора кальциневрина. В случае непереносимости ингибиторов кальциневрина можно попробовать увеличить суточную дозу преднизона с 5 мг до 7,5 – 10 мг ежедневно.</p> <p>Продолжайте использовать преднизон в низких дозах (5 мг) у всех пациентов, у которых он применялся до госпитализации.</p> <p>Бронхоскопию следует проводить только в случае значительной декомпенсации. Вместо этого лучше рассмотреть биопсию легкого, так как в этом случае ниже риск аэролизации и заражения персонала.</p>	Проверьте взаимодействие с противовирусными препаратами если они используются
Реципиенты легкого	<p>Информация носит рекомендательный характер. Целесообразность иммуносупрессивного лечения надо рассматривать для каждого отдельного случая.</p> <p>Изменение текущей иммуносупрессивной терапии не требуется (избегайте высоких доз, подбирайте дозу для каждого пациента)</p> <p>Для всех пациентов в ОРИТ или пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей (большинство пациентов стационара): струйное внутривенное введение метилпреднизолон 125 мг каждые 12 часов.</p> <p>Лечение амбулаторных пациентов: преднизолон с последующим уменьшением дозы 60 мг в течение 4 дней 40 мг в течение 4 дней — 20 мг в течение 4 дней, а затем начальная доза.</p>	



Таблица 5. Краткий обзор лекарственных препаратов

Препарат	Классификация	Мишень / механизм действия	Схема введения	Основные токсические эффекты
аторвастатин (Липитор)	Применение off-label	Кардиопротектор; иммуномодуляторное действие	40–80 мг ежедневно, внутрь	
правастатин (Правахол)	Применение off-label	Кардиопротектор; иммуномодуляторное действие	80 мг ежедневно, внутрь	
ремдесивир	Экспериментальный препарат	Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы	200 мг в/в x1, затем 100 мг IV ежедневно, до 10 дней	Тошнота рвота, повышение АЛТ
гидроксихлорохин (Плаквенил)	Применение off-label	Множественное действие; предотвращает связывание с АПФ2, осуществляет транспорт в эндосомы; возможно, другие механизмы	400 мг два раза в день x 2 дозы, затем 200 мг два раза в день в течение 5 дней	Удлинение QT
лопинавир/ритонавир (лопинавир/ритонавир или Калетра)	Применение off-label	Ингибитор основной протеазы коронавируса (3CLpro, вирусная протеаза)	400/100 мг два раза в день до 10 дней	Удлинение QT, повышение АЛТ
интерферон бета-1b (Бетасерон)	Применение off-label	Иммуномодуляторное действие; повышение врожденного и адаптивного иммунитета к вирусным инфекциям	Дозирование для лечения прогрессирующего COVID устанавливается	Депрессия, реакция в месте введения, гриппоподобный синдром
тоцилизумаб (Актемра)	Применение off-label	Моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 / используется для лечения синдрома высвобождения цитокинов	Дозирование для лечения COVID/синдрома высвобождения цитокинов устанавливается	Повышение АЛТ

Ливерпульская группа изучения взаимодействия лекарственных препаратов при COVID-19: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

Постконтактная профилактика для медицинских работников:

Целесообразность профилактики людей, которые контактировали с пациентами с подтвержденным диагнозом COVID-19, на данный момент не установлена. Рекомендуется самоизоляция на 14 дней и наблюдение симптомов. Медицинские работники должны следовать рекомендациям службы по охране труда.


Таблица 6. Укрепление иммунитета носителя (тоцилизумаб, стероиды)

Предпосылки: исследования указывают на то, наблюдается высокая сигнатура цитокина ИЛ-6 при ответе на бета-коронавирусы (в том числе COVID-19) на прогрессирующей стадии заболевания. Этот ответ похож на побочные эффекты иммунотерапии на основе Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-T), при которой была показана эффективность применения ингибиторов ИЛ-6.

Шаг 1. Установите клинический статус в отношении COVID-19 (на основе критериев шкалы Penn для СВЦ)

Степень 1 — легкая реакция.
Степень 2 — умеренная реакция, лихорадка, необходимость внутривенной инфузии (не гипотензия), умеренная потребность в кислороде.
Степень 3 — тяжелая реакция, нарушение функции печени, поражение почек, внутривенная инфузия для реанимации, низкие дозы вазопрессорных препаратов, оксигенотерапия (высокопоточная, ViPAP, CPAP).
Степень 4 — угрожающее жизни состояние, механическая вентиляция, вазопрессоры в высоких дозах.

Шаг 2. Определите тип терапевтического вмешательства

Степень 1 – вмешательство не требуется.
Степень 2 – анализ ИЛ-6 в сыворотке.
Степень 3 – анализ ИЛ-6 в сыворотке; тоцилизумаб, при отсутствии эффекта можно повторить еще 2 дозы каждые 8 часов; при отсутствии ответа — низкие дозы кортикостероидов.
Степень 4 – анализ ИЛ-6 в сыворотке; тоцилизумаб по схеме для степени 3; кортикостероиды.



Подтверждение
COVID-19



a: Факторы риска приведены в этом документе (таблица 2)

b: Интерферон следует назначать на фоне применения другого противовирусного препарата (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, ремдесивир – если разрешено).

c: См. критерии постановки гиперцитокиемии и схему применения тоцилизумаба

d: У лопинавира/ритонавира есть риск развития гепатотоксичности. Не назначать пациентам с ВИЧ без дополнительных противоретровирусных препаратов.