

## ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

### I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ

**Подозрение на COVID-19:** пациент, соответствующий любому из следующих критериев:

**А.** Любой пациент, чья клиническая картина соответствует острой респираторной инфекции (внезапное начало любого из следующих симптомов: кашель, лихорадка, одышка) любой степени тяжести

**И**

За 14 дней до появления симптомов находился в любом из следующих эпидемиологических обстоятельств:

1. Проживал или путешествовал в районах с доказанной передачей инфекции среди населения.
2. Имел тесный контакт с вероятным или подтвержденным случаем COVID-19.

**В.** Любой пациент в отделении неотложной помощи или госпитализированный в стационар, с симптомами острой инфекции нижних дыхательных путей и одним из следующих рентгенологических результатов:

- Двусторонние интерстициальные инфильтраты или инфильтраты по типу «матового стекла» или двусторонние альвеолярные легочные инфильтраты, соответствующие острому респираторному дистресс синдрому (ОРДС).
- Односторонний мультилобарный инфильтрат возможной вирусной этиологии.

*Клинические критерии подозрения, которые могут подтвердить радиологические критерии*

- a. Дыхательная недостаточность у пациента без предшествующей сердечно легочной патологии
- b. Лимфопения
- c. Высокие значения ЛДГ в биохимическом анализе крови
- d. Повышение уровня печеночных трансаминаз

**Подтвержденный случай COVID-19:** положительный результат скрининговой полимеразной цепной реакции (ПЦР) COVID-19 и подтверждение с положительной ПЦР на ген, альтернативный скрининговому.

**Возможный случай COVID-19:** любой пациент с клинической картиной острой респираторной инфекции (внезапное начало любого из следующих симптомов: кашель, лихорадка, одышка) любой степени тяжести, находящийся в регионе массового заражения, при которой не показано выполнение ПЦР для подтверждения.

### II. КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ

1. Бессимптомный пациент с тесным контактом с больным с COVID-19 в анамнезе:

- a. Следить за возникновением симптомов: измерение температуры тела два раза в день и появление клиники респираторной инфекции. При появлении симптомов проконсультируйтесь в

Поликлинике/Отделении неотложной помощи.

2. Симптомы легкой инфекции верхних дыхательных путей с показателем сатурацией кислорода в крови  $\geq 95\%$

а. Симптоматическое лечение и домашний карантин в течение 14 дней под контролем специалистов первичного медицинского звена.

3. Другие случаи: респираторная инфекция со значительным ухудшением общего состояния, одышка или сатурация кислорода  $<95\%$  или пациенты с сопутствующей патологией (возраст старше 60 лет, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания печени, сердца, почек или легких или состояние иммуносупрессии):

а. Выполнить исследование ПЦР SARS-CoV-2

б. Обычное симптоматическое лечение респираторной инфекции.

с. При необходимости рекомендуется применение бронходилататоров в герметичном картридже, связанном с камерой (чтобы избежать образования аэрозолей, создающих опасность аэрогенного инфицирования персонала).

д. Осторожное применение внутривенной инфузии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью при отсутствии признаков шока, так как агрессивная введение жидкости может ухудшить дыхательную функцию

4. В случае отрицательного результата ПЦР SARS-CoV-2 у пациентов с соответствующей клинической и радиологической картиной, необходимо выполнить развернутое исследование с целью выявления других респираторных вирусов. Если случай клинически соответствует SARS-CoV-2, то пациент должен быть госпитализирован в специализированное отделение, в индивидуальную палату и лечиться по той же схеме, что и пациенты с доказанным COVID. ПЦР на SARS-CoV-2 повторяется через 72 часа, и если она будет положительной, пациента переводят в блок COVID.

### III. ЛЕЧЕНИЕ:

#### ГИДРОКСИХЛОРОХИН

- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни.

- КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:

Плаквенил: 200 мг таблетки.

- ДОЗИРОВКА:

или 400 мг каждые 12 часов (2 таблетки) две дозы, а затем 200 мг каждые 12 часов.

Продолжительность лечения индивидуальна, в зависимости от течения заболевания.

Продолжительность от 5-14 дней.

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: сопутствующее лечение:

- Натализумаб (рассеянный склероз): повышенная токсичность (риск инфекций)

- Агалсидаза Альфа (болезнь Фабри): внутриклеточная активность галактозидазы альфа и бета ингибируется.
- Осторожное назначение с необходимостью подбора дозы гипогликемических препаратов, дигоксина, бета-адреноблокаторов и антипсихотиков (хлорпромазин, левомепромазин): усиливает их действие.
- Осторожность при миастении, эпилепсии, поражении печени, почечной недостаточности, дефиците глюкозофосфатдегидрогеназы.

- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ / МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:**

- Антациды: могут снизить абсорбцию гидроксихлорохина → интервал между приемом препаратов - не менее 4 часов.
- Аминогликозиды: риск нервно-мышечной блокады.
- Трастузумаб (рак молочной железы / желудка): увеличивает риск нейтропении.
- Дапсон: риск гемолиза.
- Гидроксихлорохин может снижать эффект неостигмина и пиридостигмина.
- Может усиливаться эффект такролимуса с увеличением интервала QT.

## ЛОПИНАВИР / РИТОНАВИР

- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни
- Необходимо выполнить серологию ВИЧ-инфекции, хотя нет необходимости ждать результата, чтобы начать лечение.

- **КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:**

- КАЛЕТРА: 200/50 мг, таблетки, покрытые оболочкой 100/25 мг.
- КАЛЕТРА: пероральный раствор 80 мг / 20 мг / мл.
- ЛОПИНАВИР / РИТОНАВИР АККОРД: таблетки с 200 мг / 50 мг, покрытые оболочкой.

- **ДОЗИРОВКА:**

400 мг / 100 мг (200 мг / 50 мг капсулы) две капсулы (или 5 мл раствора) два раза в день перорально. Продолжительность лечения индивидуальна, в зависимости от течения заболевания. Продолжительность 5-14 дней.

- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:**

- Частые: диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия.
- Редко: панкреатит, удлинение интервала QT на ЭКГ.

- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ / МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:**

Оба активных ингредиента являются ингибиторами изоформы CYP3A P450. Лопинавир / ритонавир не следует применять вместе с лекарственными средствами, метаболизм которых сильно зависит от CYP3A и для которых повышение концентрации в плазме связано с серьезными и / или опасными для жизни осложнениями. Полный список указан в техническом описании ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT\\_80104.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html)). Сведения по лекарственным взаимодействиям: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.

- Статины: аторвастатин: максимум 10 мг / день с лопинавиром / ритонавиром (применять только в тех случаях, когда статин считается необходимым).
- Пероральные антикоагулянты: заменить на низкомолекулярные гепарины

### **ДАРУНАВИР / КОБИЦИСТАТ или ДАРУНАВИР / РИТОНАВИР**

- Дарунавир является ингибитором СYP3A, слабым ингибитором 2D6 и ингибитором переносчика P-gp.
- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни
- Необходимо запросить серологию ВИЧ, хотя нет необходимости ждать результата, чтобы начать лечение.
- Прием препарата во время еды.
- ДАРУНАВИР / РИТОНАВИР - это комбинация выбора при беременности.

#### • ПРЕПАРАТЫ:

- РЕЗОЛСТА®: ДАРУНАВИР / КОБИЦИСТАТ таблетки 800/150 мг
- ПРЕЗИСТА: ДАРУНАВИР таблетки 800 мг или пероральный раствор 200 мг / мл.
- НОРВИР: РИТОНАВИР 100 мг таблетки.

#### • ДОЗИРОВКА:

или ДАРУНАВИР 800 мг / КОБИЦИСТАТ 150 мг каждые 24 часа: РЕЗОЛСТА 1 таблетка / день или ДАРУНАВИР 800 мг + РИТОНАВИР 100 мг каждые 24 часа. ПРЕЗИСТА 1 табл или 4 мл перорального раствора / 24 часа + NORVIR 1 табл / 24 часа.

- Продолжительность лечения определяется индивидуально, в зависимости от клинического течения. Средняя продолжительность - 5-14 дней.

#### • ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Применение в сочетании с альфузозином, антиаритмиками (амиодарон, дронедазон, ивабрадин, хинидин или ранолазин), домперидоном, азолами (из-за изменений концентрации обоих), колхицином (при почечной и/или печеночной недостаточности), кетиапином, симвастатином, ловастатином, силденафилом и тадалафилом (усиление побочных эффектов) и пероральным мидазоламом

#### • ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ / ОСТОРОЖНОСТЬ:

- Осторожно: дигоксин (контроль уровня, возможного повышения концентрации), кларитромицин. Метформин (мониторирование), бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем), кортикостероиды (возможное усиление действия), дазатиниб и нилотиниб (возможное учащение побочных эффектов), иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус, сиролимус; эверолимус не рекомендуется), сальметерол (усиление побочных эффектов со стороны сердца), опиоиды - фентанил, оксикодон, трамадол (усиление воздействия), парентеральный мидазолам (из-за усугубления угнетения дыхания).
- Пероральные антикоагулянты: заменить на низкомолекулярные гепарины.
- Статины: Аторвастатин максимум 20 мг / сут с Дарунавиром / ритонавиром или Дарунавиром /

кобицистатом (следует применять только в тех случаях, когда статин считается незаменимым).

### ИНТЕРФЕРОН -N- $\beta$ 1b подкожно

- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни
- КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:
  - БЕТАФЕРОН: раствор для инъекций 250 мкг / мл.
  - ЭКСТАВИА: Порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций 250 мкг / мл.
- ДОЗИРОВКА:
  - Доза: 0,25 мг подкожно каждые 48 часов. Продолжительность индивидуальна, в зависимости от клинического течения. Продолжительность 5-14 дней.
- ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ / МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:
  - Лихорадка, головная боль, гипертония, миастения, сыпь, тошнота, диарея, лимфопения, лейкопения, местная реакция, слабость, артралгия, гриппоподобный синдром.
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:
  - Избегайте использования у пациентов с психическими заболеваниями или тяжелой депрессией.

### ТОЦИЛИЗУМАБ

- Тоцилизумаб - это лекарство, которое блокирует рецептор IL-6. Тоцилизумаб может быть использован для подавления вызванного вирусом синдрома системного иммунного ответа (SIRS) у пациентов с повышенными уровнями IL-6.
- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни или применение в неотложных условиях по жизненным показаниям.
- ПОКАЗАНИЯ:
  - Документированная интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью (шкала тяжести дыхания COVID = 2)
  - Быстрое ухудшение газообмена без немедленной возможности неинвазивной (CPAP) или инвазивной вентиляции легких (шкала тяжести дыхания COVID = 3)
  - Ухудшение дыхательных объемов и газообмена, требующее неинвазивной или инвазивной поддержки вентиляции (COVID шкала тяжести дыхания  $\geq 3$ )
  - Высокие уровни IL-6 ( $> 40$  пг / мл), как альтернатива- высокие уровни D-димера ( $> 1500$ ) или его быстрое нарастание.
- ДОЗИРОВКА:
  - 400 мг разводят в 100 мл стерильного физраствора, внутривенная инфузия проводится в течение 1 часа; эту дозу можно повторить через 12 часов при частичном или неполном ответе. Максимум 4 дозы с интервалом 12 часов.

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19.
- Наличие сопутствующих заболеваний, связанных, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом
- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов

- МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Приостановить в случае:

- Повышение АЛТ или АСТ более, чем в 5 раз относительно верхней границы нормы.
- Нейтропения менее  $0,5 \times 10^9 / л$
- Тромбоцитопения  $50 \times 10^3 / мкл$

- БЕРЕМЕННОСТЬ:

Поскольку тоцилизумаб- это моноклональное антитело, он не является тератогенным препаратом. Трансплацентарное прохождение может наблюдаться с 16-й недели беременности, как и для всех иммуноглобулинов класса IgG. Поэтому концентрация препарата у плода выше, чем в материнском кровотоке к концу беременности.

Рабочая группа рекомендует рассмотреть риски и преимущества лечения, так как ребенок, подвергшийся воздействию в утробе матери в третьем триместре беременности, имеет риск развития иммуносупрессии до полного выведения препарата у матери.

#### ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Оценить показания для лечения бактериальной коинфекции и / или суперинфекции цефтриаксоном +/- азитромицином или левофлоксацином.
- При необходимости рекомендуется применение бронходилататоров в герметичном картридже, связанном с резервуаром.
- Осторожное применение внутривенной инфузии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью при отсутствии признаков шока, так как агрессивное введение жидкости может ухудшить дыхательную функцию.
- Начинать кислородную терапию при  $SpO_2 < 92\%$ , чтобы поддерживать  $SpO_2$  больше или равным  $90\%$ . В качестве начального шага используйте носовые канюли и увеличивайте количество литров в минуту. Следующим шагом будет использование лицевых масок с резервуаром с минимальным расходом от 10 до 15 л / мин, чтобы поддерживать наполнение резервуара.
- Необходимость антикоагулянтной профилактики с использованием низкомолекулярных гепаринов из-за риска протромботической реакции.
- Использование гидроксихлорохина, противовирусных препаратов, IFN- $\beta 1b$  и тоцилизумаба для COVID 19 не указано в инструкции к этим препаратам (off-label) и, следовательно, требует устного согласия пациента, которое должно быть зарегистрировано в медицинской карте.
- Перед назначением лопинавира / ритонавира или другого антиретровирусного препарата следует запросить серологию ВИЧ, хотя нет необходимости ждать результата для лечения.
- Перед назначением гидроксихлорохина и / или лопинавира / ритонавира необходимо выполнить ЭКГ для оценки QT. Удлинение интервала QT диагностируется если длительность превышает 0,44с у женщин и 0,46с у мужчин. Повторять ЭКГ необходимо только в том случае, если к лечению добавится другой препарат, способствующий удлинению интервала QT, чтобы оценить возможные риски.

i. Обратите особое внимание на лекарственные взаимодействия (см. разделы для каждого препарата). Источники:

a. <http://www.covid19-druginteractions.org/>

b. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

g. Имеется впечатление, что беременность не повышает риска тяжёлых форм заболевания, поэтому ведение беременных осуществляется так же, как и других взрослых пациентов. остальному населению.

### Примеры лечебной тактики

#### 1. Возможный случай COVID-19 или пациент в возрасте <60 лет без сопутствующей патологии, рентгенологической или клинической пневмонии:

a. симптоматическое лечение (питье, парацетамол, промывание носа) и домашний карантин 14 дней

#### 2. Пациент в возрасте > 60 лет и / или сопутствующая патология с симптомами инфекции верхних дыхательных путей:

a. Домашний карантин.

б. Гидроксихлорохин 400 мг раз в 12 часов в первый день и затем 200 мг раз в 12 часов до 10 дней.

#### 3. Пациент с высоким риском серьезных побочных эффектов (пожилой, ослабленный, со сниженным иммунитетом):

a. Гидроксихлорохин 400 мг раз в 12 часов в первый день и затем 200 мг раз в 12 часов до 10 дней.

б. Госпитализация.

#### 4. Легкая пневмония с клиническими или рентгенологическими критериями (CURB65 < или равно 2) и сатурация кислорода в крови > 93%

a. Госпитализация

б. Гидроксихлорохин 400 мг раз в 12 часов в первый день, а затем 200 мг раз в 12 часов + лопинавир / ритонавир 2 раза в день. (или альтернативный противовирусный препарат\*)

#### 5. Пневмония с клиническими или рентгенологическими критериями CURB65 > 2 или SatO<sub>2</sub> <93%

a. Госпитализация

б. Гидроксихлорохин 400 мг раз в 12 часов в первый день и затем 200 мг раз в 12 часов + Лопинавир / ритонавир 2 раза в день (или альтернативный противовирусный препарат\*) + Интерферон-β1b подкожно 0,25 мг каждые 48 часов.

с. Если сохраняется неблагоприятное прогрессирование, то:

- Определение уровня IL-6 : если > 40 мкг / л, решение вопроса о применении Тоцилизумаба 400 мг, разведенного в 100 мл физраствора, внутривенно, в течение 1 часа.

#### 6. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

a. Решение вопроса о применении кортикостероидов у пациентов с ОРДС или с ухудшением функции дыхания (степень тяжести дыхания > 2) (см. Приложение), только в том случае, если:

- прошло > 7 дней с момента появления симптомов

- прошло > 72 часа без лихорадки
- нет признаков/данных бактериальной суперинфекции

б. Дексаметазон 20 мг / день в течение 5 дней, затем 10 мг / день в течение 5 дней

\* В итальянских рекомендациях это Ремдесивир

## **КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ ВО ВРЕМЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

### **1. ОБСЛЕДОВАНИЯ**

#### **а. ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

##### I. Общие лабораторные исследования:

- По cito!:

- о Исходная артериальная газометрия, если сатурация O<sub>2</sub> <95%.
- о Биохимия: общие показатели, почечный и печеночный профиль (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП), ЛДГ, КФК и Тропонин -I, СРБ.
- о Общий анализ крови, СОЭ.
- о Коагулограмма, D -димер.

- Планово:

- о Альбумин, ферритин.
- о Серология ВИЧ.
- о Серологические признаки атипичной пневмонии (хламидиоз, микопlasма и коксиелла).
- о IL-6 и популяции лимфоцитов:

##### II. Микробиология

- Посев крови вне лихорадки.
- Носоглоточный экссудат на определение вируса гриппа.
- Антигенурия (пневмококковая и легионеллезная).

##### III. Инструментальные исследования:

- ЭКГ (контроль QT - Приложение 3)
- Рентгенография грудной клетки

#### **б. В ПРОЦЕССЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

##### Общие лабораторные исследования:

- По cito!:

- о Базальная артериальная газометрия, если сатурация O<sub>2</sub> <95%.
- о Биохимия: общие показатели, почечный и печеночный профиль (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТ), ЛДГ, КФК и Тропонин- I, СРБ.
- о Общий анализ крови, СОЭ.
- о Коагулограмма, D-Димер.



- Другие: в соответствии с клиническими подозрениями:
  - о Мозговой натрийуретический пептид NT-proBNP.
  - о Прокальцитонин.

#### ПОКАЗАТЕЛИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА:

- Сохраняется высокая температура.
- Усугубление крепитации, тахипноэ, SatO<sub>2</sub> <93%, дыхательные движения с вовлечением дополнительных мышц.
- Прогрессирующая лимфопения.
- Нарастание ЛДГ, СРБ или Д-димера.
- Высокий показатель IL-6.
- Быстрое радиологическое прогрессирование (24-48 ч).

#### 4. ПРИЗНАКИ БЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

- Исчезновение лихорадки.
- Поддержание хорошей дыхательной функции.

Шкала тяжести дыхательных симптомов Brescia-COVID	
0	Дыхание атмосферным кислородом
1	Оксигенотерапия
2	Оксигенотерапия плюс один из нижеперечисленных критериев: а) свистящие хрипы или прерывистая речь (не может быстро сосчитать до 20 после глубокого вдоха) в покое или после незначительной нагрузки (сесть в кровати, встать на ноги, разговаривать, глотать, кашель) б) ЧДД > 22 с кислородом > 6 л/мин) PaO <sub>2</sub> < 65 mmHg при > 6 л/мин оксигенотерапии в) значительное ухудшение радиологической картины (уплотнение и увеличение инфильтрата)
3	Пациент нуждается в неинвазивной механической вентиляции или СИПАП
4	Пациент интубирован на СИПАП или поддерживающем давлении
5	Пациент на контролируемой вентиляции легких PaO <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> > 150 мм рт ст
6	Пациент на контролируемой вентиляции легких PaO <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> ≤150 мм рт ст
7	Пациент на контролируемо вентиляции легких PaO <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> ≤150 мм рт ст плюс постоянная инфузия миорелаксантов
8	Пациент на контролируемой вентиляции легких PaO <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> ≤150 мм рт ст плюс: а) положение на животе б) экстракорпоральная мембранная оксигенация

#### Прогностические факторы развития ОРДС (Chaomin Wu и др. JAMA Intern Med 2020)

- ≥65 лет.
- сопутствующие заболевания \*: гипертоническая болезнь, сахарный диабет.
- Высокая температура (≥39°C) \*.
- Нейтрофилия.
- лимфопения \*.
- Изменение параметров функции органов: мочевины, АСТ\*, ЛДГ.
- Изменение параметров воспаления: С реактивный белок, ферритин \*.
- Изменение параметра коагуляции: протромбиновое время \*, D-димер.

\* Связано с более высоким риском ОРДС, но не связано с более высокой смертностью. На самом деле высокая температура ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) связана с меньшим риском смерти. Применение метилпреднизолона снижало риск смерти у пациентов с ОРДС.

## VI. ВЫПИСКА ПАЦИЕНТОВ

- Время выписки из стационара определяется в зависимости от клинического течения заболевания. После выписки общей рекомендацией будет изоляция в течение 14 дней с момента появления симптомов при условии, что клиническая картина исчезнет. Диагностические тесты для подтверждения элиминации вируса перед выпиской не нужны.

- У пациентов, поступивших в Отделение Интенсивной Терапии с оротрахеальной интубацией, предпочтительно получать образцы для ПЦР из нижних дыхательных путей через 14 дней после появления симптомов. Если результат отрицательный, его необходимо повторить через 24 часа, и в случае отрицательного результата пациент может покинуть изолирующий бокс. Если результат ПЦР положительный, то анализ необходимо повторять каждые 7 дней до получения отрицательного результата. Отрицательный результат должен быть подтвержден второй пробой в течение 24 часов.